

氏名	枝 園 忠 彦
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 2850 号
学位授与の日付	平成17年3月25日
学位授与の要件	医学研究科外科系外科学(二)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	PLC and PI3K Pathways are Important in the Inhibition of EGF-Induced Cell Migration by Gefitinib ('Iressa' , ZD1839) (ゲフィチニブ (イレッサ、ZD1839) によるEGF誘導細胞転移 (移動) 阻害におけるPLCとPI3K経路の重要性)
論文審査委員	教授 田中紀章 教授 許 南浩 助教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

上皮性増殖因子受容体阻害剤 Gefitinib ('Iressa', ZD1839)の転移抑制効果および抑制経路を乳癌株 MDA-MB231 を用いて検討した。Western blot 法により MDA-MB231 の EGFR タンパクは発現しており Gefitinib によりそのリン酸化は抑制されていた。細胞増殖抑制試験により低濃度の Gefitinib により暴露された細胞は増殖抑制されなかったが、細胞移動抑制試験では同様の Gefitinib により細胞移動が抑制されていた。これにより、Gefitinib が乳癌の転移を抑制する可能性が示唆された。また、EGFR の細胞内伝達経路である Mitogen activated kinases(MEK), Phosphatidylinositol 3'-kinase(PI3K), Phospholipase C(PLC) の阻害剤を使用しそれぞれの経路を遮断して同様の試験を行ったところ、PLC および PI3K 経路を阻害したときのみ細胞移動が抑制された。また、細胞移動に重要な役割を果たす myosin light chain(MLC)タンパクは Gefitinib、PLC および PI3K 経路を阻害したときにリン酸化が抑制され MEK 経路を阻害したときにはリン酸化は抑制されなかった。このことから、乳癌細胞 MDA-MB231 における細胞移動では EGFR からつながる細胞内伝達経路のうち PLC および PI3K 経路が重要であると考えた。

論文審査結果の要旨

本研究は上皮性増殖因子受容体阻害剤 Gefitinib ('Iressa', ZD1839)の癌細胞運動抑制効果およびその細胞内シグナル経路を乳癌株 MDA-MB231 を用いて検討したものである。MDA-MB231 の RGRF は、Gefitinib によりそのリン酸化は抑制された。低濃度の Gefitinib により細胞は増殖抑制されなかったが、細胞移動が抑制されていた。また EGFR の細胞内伝達経路である Mitogen activated kinases(MEK), Phosphatidykinositol 3'-kinase(PI3K), Phospholipase C(PLC)の阻害剤を使用し検討したところ、PLC および PI3K 経路を阻害した時のみ細胞移動が抑制された。また、myosin light chain(MLC)タンパクは Gefitinib、PLC および PI3K 経路を阻害したときにリン酸化が抑制され MEK 経路では影響はなかった。このことから、乳癌細胞 MDA-MB231 の細胞移動では EGRF から PLC および PI3K を経て MLC に達するシグナルの流れが重要であり、この経路に対する Gefitinib の関与が示唆された。

本研究はイレッサの制癌効果の一端を示すものであり、重要な知見と考える。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。