

氏名	原文 堅
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 2990 号
学位授与の日付	平成17年6月30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	Antitumor effect of gefitinib ('Iressa') on esophageal squamous cell carcinoma cell lines in vitro and in vivo (In vitro及び in vivo系における食道扁平上皮癌に対する gefitinib 'Iressa' の抗腫瘍効果に関する検討)
論文審査委員	教授 谷本光音 教授 吉野 正 助教授 猶本良夫

学位論文内容の要旨

EGFR の過剰発現は食道扁平上皮癌の約 40-70%において認められる。本研究において、我々はEGFRチロシンキナーゼ阻害剤であるGefitinibを用い、食道扁平上皮癌に対する抗腫瘍効果を in vitro 及び in vivo の系で検討した。Gefitinib の細胞増殖抑制効果はEGFRの発現量と弱い負の相関関係を認めた。Gefitinib は Ras/Raf/MAPK 及びPI3K/Akt経路のリン酸化を抑制し、細胞周期のG1 arrest、アポトーシスを誘導した。さらに Gefitinib は食道扁平上皮癌ヌードマウス皮下移植モデルにおいて濃度依存的に抗腫瘍効果を示し、免疫組織学的染色により、EGFR リン酸化の抑制、細胞増殖低下、アポトーシス誘導、血管新生阻害を誘導することが認められた。Gefitinib は食道扁平上皮癌に対し抗腫瘍効果を示し、食道扁平上皮癌の新たな治療に有効であることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は3種類のヒト食道扁平上皮癌の細胞株を用いて、EGFRチロシンキナーゼ阻害薬であるGefitinibが抗腫瘍作用を有することを証明している。In vitro ではGefitinibの細胞増殖抑制効果と細胞株のEGFR発現には負の相関があり、Ras/Raf/MAPK およびPI3/Aktリン酸化経路のリン酸化も抑制された。さらに in vivo においてGefitinibは濃度依存性にヌードマウス皮下移植扁平上皮癌株の増殖を抑制した。標本中にはアポトーシスの増加、血管新生の阻害も認められたと報告している。これらはいずれも食道扁平上皮癌への治療応用に重要な知見を得たものとして価値ある業績と認めます。

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。