

氏名	張 丹
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 4412 号
学位授与の日付	平成23年9月30日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Establishment of pemetrexed-resistant non-small cell lung cancer cell lines (ペメトレキセド耐性肺非小細胞癌細胞株の樹立)
--------	--

論文審査委員	教授 三好 新一郎 教授 保田 立二 准教授 阪口 政清
--------	------------------------------

学位論文内容の要旨

ペメトレキセド (PEM) は肺非小細胞癌 (非扁平上皮癌) に対する有効性が証明された抗癌剤のひとつだが、徐々に耐性を獲得することが知られている。今回、我々は試験管内において PEM 耐性肺非小細胞癌細胞株を樹立し、その耐性機序の解析を行った。肺腺癌細胞株に PEM を持続的に暴露し、軽度耐性株および高度耐性株をそれぞれ樹立した。各耐性株において、その他の抗癌剤に対する感受性を検討したところシスプラチンに対する交叉耐性を認めたが、ドセタキセル、5-FU、ビノレルビン、SN38 などに対しては感受性を残していた。また、PEM 軽度耐性株は、親株と比較して放射線感受性が高まっていた。すべての耐性株で PEM の標的のひとつチミジル酸生成酵素の mRNA 量、蛋白発現量いずれも増加していた。これら耐性細胞株は肺非小細胞癌における PEM 耐性を克服する研究に有用であると考えられた。

論文審査結果の要旨

本研究は非小細胞肺癌に対して有効性が証明されているペメトレキシド (PEM) を用いて、初めて耐性肺腺癌細胞株を樹立し、その耐性機序の解析を行ったものである。耐性株は軽度耐性株と高度耐性株が樹立され、ともにシスプラチンに対する交叉耐性を認めたが、ドセタキセル、5-FU、ビノレルビン、SN38 などに対しては感受性を残していた。また、軽度耐性株は親株と比較して放射線感受性が高まっていた。さらに、すべての耐性株で PEM の標的のひとつチミジル酸生成酵素の mRNA 量、蛋白発現量はいずれも増加していた。これらの知見は樹立耐性細胞株が、非小細胞肺癌における PEM 耐性を克服する研究に有用であることを示唆したものであり、価値ある業績と認める。

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。