

氏名	池田 宏 国
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 4371 号
学位授与の日付	平成 23 年 3 月 25 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	The estrogen receptor influences microtubule-associated protein tau (MAPT) expression and the selective estrogen receptor inhibitor fulvestrant downregulates MAPT and increases the sensitivity to taxane in breast cancer cells (エストロゲンレセプターはmicrotubule-associated protein tau (MAPT)の発現に関与しており、選択的エストロゲンレセプター阻害剤であるフルベストラントは、MAPT発現を低下、乳癌細胞におけるタキサン系抗癌剤への感受性を増加させる)
--------	--

論文審査委員	教授 藤原 俊義 教授 千堂 年昭 准教授 木浦 勝行
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

Microtubule-associated protein tau (MAPT)はタキサン系抗癌剤の働きを拮抗的に阻害するため、MAPT 高発現はタキサン系抗癌剤への低感受性の原因となる。乳癌の発生と進展に多大な影響をもつエストロゲンレセプター (ER) と MAPT の関係は明確になっていない。本研究では、ヒト乳癌細胞株における MAPT 発現状況とタキサン系抗癌剤への感受性の相関性、ER と MAPT の関係について検討した。さらに、MAPT・ER 陽性乳癌細胞をホルモン剤 (タモキシフェン、フルベストラント) に暴露、MAPT 発現の変化を検討した。実験結果から、MAPT protein 特に 70KDa 未満の protein isoforms の発現がタキサン系抗癌剤への低感受性に深く関与していることが示された。また、ER は MAPT 発現に関与しており、選択的エストロゲンレセプター阻害剤であるフルベストラントは MAPT 発現を低下させ、タキサンと併用することで MAPT・ER 陽性乳癌細胞においてタキサン系抗癌剤への感受性を増加させることが示された。

論文審査結果の要旨

本研究は、Microtubule-associated protein tau (MAPT)の高発現がタキサン系抗癌剤の低感受性につながっているという仮説について、各種乳癌細胞株を用いて *in vitro* で検証したものである。タキサン系抗癌剤に抵抗性の乳癌細胞株の一部では 70KDa 未満の複数の MAPT の isoform が発現しており、siRNA で MAPT を抑制することでタキサン系抗癌剤によるアポトーシス誘導が顕著に増強された。MAPT 発現にはエストロゲン受容体(ER)が関与しており、選択的 ER 阻害剤であるフルベストラントは MAPT の発現を低下させることで MAPT/ER 陽性乳癌細胞においてタキサン系抗癌剤の感受性を増加させることを示した。*In vivo* 実験が未実施であることは残念であるが、将来的な臨床応用の可能性を示した点で本研究は価値ある業績であると認める。

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。