

氏名	藤田 武郎
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 3004 号
学位授与の日付	平成17年6月30日
学位授与の要件	医歯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	Proteasome Inhibitors Can Alter the Signaling Pathways and Attenuate the P-Glycoprotein-Mediated Multidrug Resistance (プロテアソーム阻害剤は細胞内の伝達経路に影響を及ぼし、P糖蛋白を介した多剤耐性を減弱させる)
論文審査委員	教授 許南浩 教授 田中紀章 助教授 那須保友

#### 学位論文内容の要旨

従来の細胞障害性の抗悪性腫瘍剤に対する薬剤耐性の背景には様々な細胞内シグナル伝達機構の関与が示されている。その中で P 糖蛋白は、癌細胞の多剤耐性化の機序として主要な原因のひとつとして考えられている。P 糖蛋白の過剰発現が関与する薬剤耐性には多くの細胞障害性の抗悪性腫瘍剤があるが、その中で doxorubicin と paclitaxel は様々な悪性腫瘍の治療において広く用いられている。一方 ubiquitin/proteasome システムは、細胞質のみならず核内蛋白の分解・代謝に幅広く関わっており、近年報告された、proteasome の働きを選択的に抑制することで抗腫瘍効果を示す proteasome inhibitor (PS341)は単剤のみならず、他剤との併用において有効な抗腫瘍効果が報告されている。

本研究においては、乳癌細胞株のうち薬剤感受性のある wild type の MCF7 と P 糖蛋白の過剰発現がある多剤耐性の MCF7/ADR を実験モデルとして使用した。Proteasome inhibitor との併用下で、doxorubicin と paclitaxel の抗腫瘍効果は多剤耐性株において著明が認められた。そして P 糖蛋白は発現のみならず、その責任遺伝子の *mdr1* の mRNA の発現低下が耐性株で観察され、更に P 糖蛋白の発現に関わっているとされる多くのシグナル伝達機構のうち、JNK や NF- $\kappa$ B の抑制が認められた。Proteasome inhibitor (PS341)は P 糖蛋白が関与した癌細胞の多剤耐性化を抑制することで、この蛋白の標的となる anthracycline や taxan の抗腫瘍効果を高め有用な治療手段のひとつとなり得るものと考えられた。

#### 論文審査結果の要旨

最近の研究によって、proteasome を介するタンパク質分解機構が、細胞周期の調節や腫瘍の増殖・転移、アポトーシス等、様々な細胞機能の調節に重要な役割をしていることが明らかにされてきた。藤田武郎君は、proteasome inhibitor (PS341 と MG132 : 以下 PIs と略す) が制がん剤抵抗性に関与するかどうかを検討し、以下の知見を得た。1) PIs は制がん剤抵抗性肺がん細胞株において、その感受性を回復した。2) その際、細胞内薬剤濃度の上昇がみられ、P-glycoprotein レベルが減弱した。3) PIs 処理によって、P-glycoprotein をコードする *mdr1* 遺伝子の転写が抑制された。4) PIs による *mdr-1* 遺伝子の転写抑制は NF $\kappa$ B、ERK1/2、c-Jun が関与していることを示唆する証拠を得た。以上から藤田君は、PIs を固形腫瘍の治療に応用する可能性を議論している。予備審査委員会は、本研究がヒト腫瘍に対する化学療法への進展に有用な知見をもたらした判断した。

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。