



エストロゲン受容体陽性乳癌細胞における抗エストロゲン薬とmTOR阻害薬エベロリムスの細胞増殖及び癌幹細胞制御に対する効果

著者	山下 哲正
著者(英)	Yamashita Tetsumasa
学位名	博士(医学)
学位授与機関	川崎医科大学
学位授与年度	平成26年度
学位授与年月日	2015-03-12
学位授与番号	35303甲第623号
URL	http://doi.org/10.15111/00000035

氏名(本籍)	やました てつまさ 山下 哲正 (大阪府)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲第 623 号
学位授与日付	平成 27 年 3 月 12 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	エストロゲン受容体陽性乳癌細胞における抗エストロゲン薬と mTOR 阻害薬 エベロリムスの細胞増殖及び癌幹細胞制御に対する効果
審査委員	教授 金藤 秀明 教授 下屋 浩一郎 教授 伊東 克能

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

癌研究の分野において、cancer stem cell (癌幹細胞) が癌の再発あるいは抗癌剤治療の抵抗性と関連していることが注目されている。しかしながら、乳癌における cancer stem cell の意義に関する報告は少ない。そうしたなかで本論文においては、エストロゲン高感受性および低感受性乳癌において、エストロゲンや抗エストロゲン剤が細胞増殖に及ぼす影響が検討されている。また、エストロゲンや抗エストロゲン薬が cancer stem cell に及ぼす影響についても検討されている。さらに mTOR 阻害剤であるエベロリムスと抗エストロゲン剤の併用効果も検討されている。cancer stem cell の単離は CD44/ CD24/ EpCAM 抗体を用いたフローサイトメトリー法と mammosphere 法の 2 つの方法を用いている。

こうした検討にて、抗エストロゲン剤は細胞増殖を抑制するだけでなく、cancer stem cell も軽減させることを明らかとしている。また、抗エストロゲン剤治療の抵抗性のメカニズムの一つとして cancer stem cell が関連していることも見いだしている。加えて、内分泌抵抗性乳癌において、エベロリムスと抗エストロゲン剤の併用効果が有用であることも示している。

乳がんの再発あるいは抗癌剤治療抵抗性などを考えた際に、今回の検討結果は臨床的にも重要な知見と考えられ、また基礎実験としてもその分子機序について、詳細な検討結果が示されている。論文自体も非専門医が読んでもわかるようにわかりやすく記載されている。研究仮説の臨床的および学術的重要性、研究方法の妥当性、結果の解析および考察など論文全体を通して、学位論文として十分な水準に達しており、学位授与に値すると判断された。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

学位審査会においては、最初に乳癌治療の現状や課題、またエストロゲン高感受性および低感受性乳癌に関して概説がなされ、さらに癌研究の分野において、cancer stem cell（癌幹細胞）が癌の再発あるいは抗癌剤治療の抵抗性と関連していることが説明された。まず、学位論文の研究は所属教室が以前から継続して行っている検討の一環として行われたものであるため、実験方法が確立したものが多く、実験結果により一層の確実性を付与している。例えば、cancer stem cell の単離は CD44/ CD24/ EpCAM 抗体を用いたフローサイトメトリー法と mammosphere 法の 2 つの方法を用いている。

こうした実験系を用いて、抗エストロゲン剤が細胞増殖を抑制するだけでなく、cancer stem cell も軽減させるという実験結果が紹介された。また、抗エストロゲン剤治療の抵抗性のメカニズムの一つとして cancer stem cell が関連しているという実験結果も紹介された。乳がんの再発あるいは抗癌剤治療抵抗性などを考えた際に、今回の検討結果が臨床的にも重要な知見であること、またその分子機序について詳細な解説および考察がなされた。

発表の仕方などに関しても、わかりやすい口調で、ゆっくりと発表できていた。質疑応答では審査員の質問に十分には対応できなかった点あるいは結論づけるには今後のさらなる検討が必要と思われる部分もあるとは思われたが、発表全体を通して今回の実験およびその結果に関する考察はきちんとできていると考えられた。研究仮説の臨床的および学術的重要性、研究方法の妥当性、結果の解析および考察、発表の仕方など全体を通して、学位発表として十分な水準に達しており、学位授与に値すると判断された。