

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	石垣 裕敏
論文担当者	主査 長谷川 誠紀
	副査 藤盛 好啓
	副査 大村谷 昌樹
学位論文名	EphA2 inhibition suppresses proliferation of small-cell lung cancer cells through inducing cell cycle arrest (EphA2 阻害は細胞周期の停止によって小細胞肺癌の増殖を抑制する)
論文審査の結果の要旨	
<p>【研究目的】 Eph受容体チロシンキナーゼファミリータンパク質のひとつであり、神経系の発迷に関与しているといわれているEphが、神経内分泌的特徴を持つ小細胞肺癌において治療標的分子となりうるかどうか検証する。</p> <p>【研究材料と方法】 ウェスタンブロット法でEphA2の発現が確認された小細胞肺癌細胞株に対してsiRNAを用いてEphA2をノックダウンする。また、EphA2阻害作用を有するAUV-II -41-27とダサチニブが、EphA2陽性の小細胞肺癌株において特異的に細胞の増殖を抑制するかどうかを調べる。さらに、EphA2阻害薬投与群・EphA2ノックダウン群で細胞周期に何らかの変化があるかどうかを調べる。</p> <p>【研究結果】 ウェスタンブロット法でEphA2の発現が確認された小細胞肺癌細胞株に対してsiRNAを用いてEphA2をノックダウンしたところ、細胞増殖は有意に抑制された。また、EphA2阻害作用を有するAUV-II -41-27とダサチニブはEphA2陽性の小細胞肺癌株において特異的に細胞の増殖を抑制した。EphA2阻害による増殖抑制機序を調べるためErkやAktのリン酸化やアポトーシスに着目しAnnexin V染色を行ったが、EphA2阻害薬投与群・EphA2ノックダウン群とそれぞれのコントロール群を比較したところ差を認めなかった。次に細胞周期に着目してPI染色による細胞周期の免科片をフローサイトメトリーで行ったところ、コントロール群に比してEphA2阻害薬投与群・EphA2ノックダウン群では細胞周期停止状態の指標であるG0/G1期の細胞の割合が有意に増加していた。細胞周期に関連するRbのリン酸化やp27の発現をウェスタンブロット法、フローサイトメトリーにて調べたところ、コントロール群と比べてEphA2阻害薬投与群・EphA2ノックダウン群においてリン酸化されたRbの脱リン酸化及びp27の発現増加を認めた。</p> <p>【結論】 以上から、EphA2阻害は細胞周期の停止を誘導することで増殖抑制をもたらすと考えられ、小細胞肺癌の新規分子標的治療分子となり得ると考えられた。本研究は、小細胞肺癌の新しい治療法への道を拓くもので、学位に値すると判断した。</p>	