

(別記様式第3号)

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

報告番号	博(医)甲第1189号	氏名	Alexei Podtcheko
論文審査担当者		主査教授	朝長万左男
		副査教授	関根 一郎
		副査教授	高橋 晴雄
論文審査の結果の要旨			
<p>1. 研究目的の評価</p> <p>難治性未分化甲状腺癌において、癌原遺伝子 <b>c-abl</b> が高発現している事実に基づき、<b>BCR/ABL</b> 融合遺伝子変異を有する慢性骨髄性白血病 (<b>CML</b>) に対する分子標的治療薬として開発され、すでに高い臨床的有用性が認められている <b>imatinib mesylate (STI571)</b> が、本疾患の癌細胞に対しても有効である可能性を探る研究であり、目的は十分に妥当である。</p> <p>2. 研究手法に関する評価</p> <p>本疾患で高い欠損率・変異率がみられる <b>p53</b> 変異を有し、<b>c-abl</b> を高発現する未分化甲状腺癌株細胞 (<b>FRO</b> および <b>ARO</b> 株) において、<b>WST</b> 法を用い、野生型 <b>p53</b> を導入した <b>1F3</b> 株細胞を対照として、<b>STI571</b> による細胞増殖抑制を比較した方法は妥当である。</p> <p>3. 解析・考察の評価</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・経口投与で得られる <b>STI571</b> 濃度 <math>10\mu\text{M}</math> 以下の添加量で、<b>FRO/ARO</b> において増殖抑制が観察された。</li><li>・<b>FRO/ARO</b> におけるシグナル伝達系の解析で、増殖抑制は <b>c-abl</b> のリン酸化抑制によることが明らかにされ、<b>STI571</b> が選択的に作用している可能性が示唆された。</li><li>・<b>p53</b> 欠損株の <b>c-abl</b> の活性化は、最終的には <b>p21cip1</b> および <b>p27kip1</b> の発現低下により増殖能が昂進している可能性が示唆された。</li><li>・これらの <i>in vitro</i> 実験の結果に基づき、免疫不全マウスにこれらの細胞株を移植して <b>STI571</b> を投与し、臨床的に到達可能な濃度での癌腫のサイズ縮小効果が確認された。</li></ul> <p>以上より、<b>STI571</b> の本疾患に対する臨床応用の妥当性を確認したとする考察は十分妥当である。</p> <p>以上のように、本論文は <b>p53</b> 欠損甲状腺未分化癌に対する分子標的薬 <b>imatinib mesylate (STI571)</b> の有効性を、前臨床研究として確認したものであり、translational research に進む根拠を与えたものであり、臨床医学に大きく貢献するものとして、審査員は全員一致で博士(医学)の学位に値するものと判断した。</p>			

(注) 報告番号は記入しないこと。