

## 審査の結果の要旨

氏名 中田 和智子

本研究は切除不能進行胃癌に対する新規治療薬の候補の一つとして、プロテアソーム阻害薬の一つである bortezomib に注目し、切除不能進行胃癌に対する新規治療薬としての可能性について、胃癌細胞株を用いて *in vitro*, *in vivo* で検討を行い、下記の結果を得ている。

1. *in vitro*, *in vivo* で、胃癌細胞株に対する bortezomib の増殖抑制効果を確認した。
2. 胃癌細胞株に対する bortezomib の増殖抑制効果は、ROS の産生や JNK の活性化に続くアポトーシスの誘導、Erk の抑制に伴う増殖抑制に起因することを示した。
3. *in vitro* で bortezomib の濃度を臨床的に使用される際の血漿中濃度に近い濃度である 10nM とすると、胃癌細胞株間で細胞生存率に差異を認めたが、今回抗腫瘍効果に関与すると考えられた NF- $\kappa$ B、ROS/JNK、Erk シグナルのみで説明することは困難であると思われた。更に胃癌細胞株の分化度の差異も感受性の差異とは相違していた。胃癌細胞株の bortezomib に対する感受性の決定には多因子が関与している可能性が示唆された。

以上、本論文は胃癌細胞株に対する bortezomib の抗腫瘍効果を複数の胃癌細胞株を用いて *in vitro*, *in vivo* において示唆し、また細胞株間の感受性の差異について考察を行った。本研究は、切除不能進行胃癌に対する新規治療薬の検討に関する研究として学位の授与に値するものと考えられる。