

氏名	木 浦 勝 行
学位(専攻分野)	博 士(医 学)
学位授与番号	博 乙 第 2634 号
学位授与の日付	平成 5 年 9 月 30 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 4 条第 2 項該当)
学位論文題目	Establishment of an Adriamycin-Resistant Subline of Human Small Cell Lung Cancer Showing Multifactorial Mechanisms of Resistance (種々の耐性機構を示すアドリアマイシン耐性ヒト肺小細胞癌株の樹立)
論文審査委員	教授 難波 正義    教授 辻 孝夫    教授 赤木 忠厚

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

肺小細胞癌化学療法における主力薬剤である Adriamycin の獲得耐性機構の解明とその克服を目的とし、*in vitro* で Adriamycin 耐性株を作製し、その耐性機序と各種薬剤に対する感受性パターンを検討し、以下の成績を得た。Adriamycin 耐性株 SBC-3/ADM100 は原株 SBC-3 に比して、Adriamycin に対して106倍の耐性を獲得しており、epirubicin, vincristine, vindesine, etoposide に対して完全交叉耐性を示した(いわゆる古典的多剤耐性現象を示す)が、cisplatin, carboplatin, cyclophosphamide の活性代謝体 4-hydroperoxycyclophosphamide に比較的良好な感受性を残していた。SBC-3/ADM100 の耐性には MDRI gene とその産物である P 糖蛋白の過剰発現による細胞内薬剤濃度の低下、GSH, GST- $\pi$  による細胞内解毒の亢進、Adriamycin の標的酵素と考えられる topoisomerase II の活性の低下、cell kinetics (細胞の倍加時間の遅延) など種々の要素が複雑に絡み合っていることが示唆された。SBC-3/ADM100 は、Adriamycin の耐性機構を解析する上で有用な細胞株の一つになると考えられる。

なお、本論文は共著論文であり、共著者の協力を得て完成したものである。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、肺小細胞癌に対する Adriamycin の耐性獲得機構を調べたものである。その結果、P糖蛋白の過剰発現による細胞内薬剤濃度の低下、GSH、GSH- $\pi$ による細胞内解毒の亢進、Adriamycin の標的酵素と考えられる topoisomerase II の活性低下、などの複数の要因によって、細胞の薬剤耐性が生じることを明らかとし、価値ある業績であると認める。

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。