

氏名	曾根川裕之
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3592 号
学位授与の日付	平成20年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目	Involvement of deterioration in S100C/A11-mediated pathway in resistance of human squamous cancer cell lines to TGF β -induced growth suppression (TGF β 抵抗性扁平上皮がん細胞におけるS100C/A11信号伝達経路の異常)
--------	--

論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 竹居 孝二 准教授 猶本 良夫
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

ヒトの上皮由来悪性腫瘍の多くは TGF β による増殖抑制に抵抗性を示し、それががんの発生・進展に関与していると考えられている。TGF β 受容体から伝わる細胞内シグナルは Smad タンパク質を介する経路がよく知られているが、我々は Ca 結合タンパク質の一種である S100C/A11 を介した経路の作用も増殖抑制に必須であることを明らかにしてきた。本研究では、TGF β 抵抗性のヒト扁平上皮がん細胞で実際に S100C/A11 を介した増殖抑制経路の異常が見られるかどうかを検討した。調べた4種の扁平上皮がん細胞株は全て TGF β に抵抗性であった。そのうち、BSCC-93、DJM-1、HSC-5 では TGF β 刺激をしても S100C/A11 の核移行がみられず、その結果として p21(WAF1)の誘導が起こらなかった。A431 細胞では S100C/A11 の核移行、p21(WAF1)の誘導が起こったが、cyclin A が過剰発現しており、このことが TGF β 抵抗性の原因であるという証拠を得た。以上より、S100C/A11 を介する経路ががん細胞の一部で実際に変異しており、このために TGF β による増殖抑制への感受性低下をもたらす場合があることが明らかになった。

論文審査結果の要旨

本研究はヒト上皮由来悪性腫瘍における TGF β の増殖抑制抵抗性の分子機構を解明したものである。TGF β による増殖抑制機構には Smad タンパク質を介する経路が良く知られているが、本研究者は Ca 結合タンパク質の1種である S100C/A11 を介した増殖抑制経路も重要であることを研究してきた。本研究では TGF β 抵抗性のヒト扁平上皮がん細胞4種で実際に S100C/A11 を介した増殖抑制経路の異常があるかを検討した。その結果、調べたうち3種の細胞株では TGF β 刺激による S100C/A11 の核移行とその結果である p21(WAF1)の誘導が起こらなかった。残る1株ではこれらの事象は起こったが、サイクリン A が過剰発現しているために TGF β 抵抗性を示すことが判明した。このように、S100C/A11 を介した増殖抑制経路が複数のヒト扁平上皮がん細胞株で実際に変化しており、このために TGF β による増殖抑制に抵抗性を示す例があることが明らかになった。

以上のように、本研究はこれまで一部しか解明されていなかった TGF β による増殖抑制機構の一部に S100C/A11 を介した増殖抑制経路が関与することを新しく実証したもので、意義ある研究成果と認めた。

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。