

氏名	鈴木真由美
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 2988 号
学位授与の日付	平成17年6月30日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学（一）専攻 （学位規則第4条第1項該当）
学位論文題目	Des- γ -carboxy Prothrombin Is a Potential Autologous Growth Factor for Hepatocellular Carcinoma (Des- γ -carboxy Prothrombinは肝細胞癌のAutologousな増殖因子である)
論文審査委員	教授 谷本光音 教授 小出典男 助教授 宮崎正博

学位論文内容の要旨

肝細胞癌の腫瘍マーカーとして知られる異常プロトロンビン Des- γ -carboxy Prothrombin (DCP) が、HGF 受容体である Met を介して肝細胞癌の増殖を刺激することを明らかにした。肝細胞癌 cell line、大腸癌 cell line において、DCP 刺激による細胞増殖能を調べたところ、 $[H^3]$ thymidine の取り込みを dose dependent に最大 2.1 倍亢進させた。DCP は HGF 受容体である Met の自己リン酸化を誘導し、JAK-STAT 系を活性化した。siRNA を用いた Met、STAT3 の発現阻害により DCP 依存性の細胞増殖、STAT3 の活性化とも抑制された。DCP 産生性肝細胞癌は Met を介した増殖刺激 autocrine/paracrine loop を持ち、これが新たな肝細胞癌の治療ターゲットとなりうることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は、腫瘍マーカーとして知られる異常プロトロンビン (Des- γ -carboxy prothrombin:DCP) が HGF (肝細胞成長因子) 受容体である Met を介して肝細胞癌の growth advantage に関与していることを証明した細胞株を用いた研究である。直接的な両者の結合を証明したことに加えて、siRNA を用いた阻害実験においても結合を証明し、Met を介した DCP による増殖刺激経路は、今後の治療標的としても有用であり、肝細胞癌の病態・治療に重要な知見を得たものとして価値ある業績であると認めます。

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。