

氏名 小林 知子
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 3773 号
学位授与の日付 平成20年12月31日
学位授与の要件 医歯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 Mechanistic Analysis of Resistance to REIC/Dkk-3-induced Apoptosis in Human Bladder Cancer Cells
(ヒト膀胱癌細胞におけるREIC/Dkk-3強制発現によるアポトーシス誘導に対する耐性機構の解析)

論文審査委員 教授 吉野 正 教授 西堀 正洋 准教授 安井 耕三

学位論文内容の要旨

新規癌抑制遺伝子 REIC/Dkk-3 は、ヒト前立腺癌及びヒト精巣癌において腫瘍特異的にアポトーシスを誘導し、その機序として c-Jun N-terminal kinase (JNK) の活性化、Bax のミトコンドリアへの移動が確認されている。膀胱癌に対する遺伝子治療ツールとしての可能性を探索する為、ヒト膀胱癌細胞株 T24 および J82 に対してアデノウイルスベクターを用いて REIC/Dkk-3 を強制発現させたが、有意なアポトーシスは観察されなかった。これらの細胞では JNK のリン酸化は確認されたが、Bax は細胞質にとどまっていた。Bax をミトコンドリアから隔離する働きを担うとされる抗アポトーシス蛋白 Bcl-2 の発現が、T24 と J82 で REIC/Dkk-3 感受性細胞である PC3 および NCCIT と比較して亢進しており、Bcl-2 阻害剤 YC137 を併用すると、T24 と J82 においても REIC/Dkk-3 によるアポトーシスを誘導しえた。これらの結果より、ヒト膀胱癌細胞株における REIC/Dkk-3 耐性機構の少なくとも一部は Bcl-2 の過剰発現に起因することが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は新規癌抑制遺伝子 REIC/Dkk-3 が膀胱癌に対する遺伝子治療の対象となりうるかどうかを検索したものである。ヒト膀胱癌株 T24, J82 に対してアデノウイルスベクターを用いて REIC/Dkk-3 を強制発現させたが、有意なアポトーシスは観察されなかった。これらの細胞では JNK のリン酸化は確認されたが Bax は細胞質にとどまっていた。Bax をミトコンドリアから離す働きを担うとされている抗アポトーシス蛋白 Bcl-2 の発現は T24, J82 とも REIC/Dkk-3 感受性細胞の PC3、NCCIT と比較し亢進しており、Bcl-2 阻害剤 YC137 の併用により T24 と J82 にアポトーシスを誘導できた。これらの結果は膀胱癌細胞株における REIC/Dkk-3 耐性機構の少なくとも一部に Bcl-2 の過剰発現が関係していることが示唆された。

実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、肺腺癌の治療法開発の基礎的研究として重要な知見を得たものと評価される。

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。