

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1135 号	氏 名	境 澤 隆 夫
論文審査担当者	主 査 樋 口 京 一 副 査 小 泉 知 展 ・ 塩 沢 丹 里		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>種々の悪性腫瘍細胞内ではメチル化による ASC (Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD) 発現低下が知られているが、特に肺癌細胞における ASC 遺伝子の発現低下の生物学的意義を検索することを目的として境澤は以下の実験を行った。</p> <p>肺癌細胞株 A549 においてレトロウイルスベクターを用いて ASC をノックダウンし、増殖・遊走・浸潤能を解析した。また、制癌剤に対する感受性を MTS 法を用いて評価した。ノックダウン効率はフローサイトメトリーで、各種遺伝子と蛋白質の発現はリアルタイム PCR とウエスタンブロッティングを用いて調べた。</p> <p>その結果、境澤は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 肺癌細胞 A549 では ASC ノックダウンにより細胞増殖能、遊走能、浸潤能が亢進していた。また各種制癌剤で刺激するとシスプラチンに対し耐性化を示した。2. ASC ノックダウン細胞では Bcl-2 発現が上昇し、更に Src のリン酸化が亢進していた。3. ASC ノックダウン細胞では Bcl-2 阻害剤 ABT-199 が細胞増殖を抑制し、また Src 阻害剤ダサチニブは浸潤能抑制作用を示した。 <p>これらの結果により、肺癌細胞株における ASC の発現低下は、悪性形質の獲得とシスプラチン耐性化をもたらすが、その原因として Bcl-2 の発現上昇と Src のリン酸化亢進が関与しているものと考えられた。ASC ノックダウン細胞における Bcl-2 阻害剤の増殖抑制効果と Src リン酸化阻害剤の浸潤抑制効果、さらにそれらの併用による強い増殖抑制効果の事実は、シスプラチンに耐性化した肺癌細胞に対する新規治療法の可能性を示唆するものと考えられた。</p> <p>以上に対し、本研究は基礎的解析を詳細に行い、臨床にも将来有用な情報を提供するものであり、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			