

氏名	勝 田 浩
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第3812号
学位授与の日付	平成15年3月25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	Activation of caspase-3 and cleavage of Rb are associated with p16-mediated apoptosis in human non-small cell lung cancer cells (p16で誘導されるアポトーシスにcaspase-3によるRbのcleavageが関与する)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 岡田 茂 教授 佐々木 順造

学位論文内容の要旨

腫瘍抑制遺伝子 p16 はヒトの癌組織あるいは癌細胞株においてしばしば賦活化されている。我々は以前非小細胞肺癌株において、p16 遺伝子発現アデノウィルスベクター (Adv/p16) を感染させると p53 依存的にアポトーシスが誘導されることを報告した。今回我々はこの p16 遺伝子導入によるアポトーシスの機序について検討した。非小細胞肺癌株であり野生型 p53 をもつ A549 細胞株に対し Adv/p16 を感染させると、感染後 3 日目に caspase-3 が活性化され、その下流の poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) も切断された。細胞周期調節蛋白である retinoblastoma (Rb) もまた caspase-3 が活性化された後に切断された。またその蛋白レベルが大幅に減少すると同時にアポトーシスを開始した。A549 細胞株を caspase 抑制ペプチドである Ac-DEVD-CHO により処理すると、Adv/p16 により誘導されるアポトーシスおよび Rb の切断は劇的に抑制された。以上から caspase-3 の活性化に加えて Rb の切断が、ヒト非小細胞肺癌株における Adv/p16 が誘導するアポトーシスの機序に深く関与することが示唆された。これらの結果より、野生型 p53 遺伝子を発現し p16 遺伝子を欠損する非小細胞肺癌を治療する上で、Adv/p16 導入が有用な手段となり得る可能性があることが示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は以前に同研究グループが見い出していた非小細胞肺癌細胞における p16 遺伝子導入によるアポトーシス誘導の機序について検討したものである。野生型 p53 を発現する非小細胞肺癌細胞株 A549 に Adv/p16 を感染させると、感染 3 日後に Caspase 3 が活性化され、poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) や RB 蛋白も切断された。これらの蛋白レベルが大幅に減少すると同時にアポトーシスが開始された。この細胞を Caspase 阻害ペプチド Ac-DEVD-CHO で処理しておくこと、このアポトーシス及び RB の切断は劇的に抑制されたので、非小細胞肺癌細胞における Adv/p16 によるアポトーシスには Caspase 3 の活性化と RB 蛋白の切断が共に関与することが示唆された。これらの事実から、野生型 p53 を発現し p16 遺伝子を欠損する非小細胞肺癌を治療するために、Adv/p16 導入によるアポトーシス誘導遺伝子治療が有効な手段となりうることを示唆された。

以上のように、本研究はある群の肺癌を治療するための新しい遺伝子治療の可能性を開拓すると同時に、癌化やアポトーシスの分子機構の一部を解明したもので、極めて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。