

氏名	吉井 莊 哲
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 3056 号
学位授与の日付	平成18年3月24日
学位授与の要件	医学研究科外科系外科学（一）専攻 （学位規則第4条第1項該当）
学位論文題目	Mast Cell Tryptase Stimulates DLD-1 Carcinoma Through Prostaglandin-and MAP Kinase-Dependent Manners （肥満細胞トリプターゼは、プロスタグランジン及びMAPキナーゼ依存的に大腸癌細胞株DLD-1を刺激する）
論文審査委員	教授 松川 昭博 教授 二宮 善文 助教授 大内田 守

学位論文内容の要旨

プロテアーゼ活性化型受容体2(Protease activated receptor-2:PAR-2)は消化管粘膜上皮に高発現し、肥満細胞トリプターゼが PAR-2 agonist である知見を踏まえ、正常大腸及び大腸癌組織における肥満細胞の分布を検討するとともに、大腸癌細胞株:DLD-1 を用い、トリプターゼの PAR-2 活性化による細胞増殖効果、並びにシグナル伝達系を分子生物学的手法により解析した。肥満細胞は正常大腸粘膜下に恒常的に認められ、癌先進部においては有意に高密度に、また癌内部においては有意に低密度に分布しているのを免疫組織学的に確認した。DLD-1 を用いた *in vitro* の実験系は、肥満細胞トリプターゼは合成 PAR-2 agonist peptide と同様に細胞増殖を有意に促進し、その効果発現はプロスタグランジン E2 及び MAP キナーゼ経路に依存的であることを明らかにした。以上より、大腸癌においては、先進部に高密度に分布する肥満細胞が PAR-2 agonist であるトリプターゼを分泌し、パラクライン的に大腸癌細胞に作用することによって増殖する経路があり、その PAR-2 活性化を介する増殖機序はプロスタグランジン E2/MAP キナーゼ依存的であることが示唆された。

論文審査結果の要旨

吉井莊哲氏は、正常大腸及び大腸癌組織における肥満細胞の分布を検討し、大腸癌組織周囲、特に非癌部-癌部境界に多数のトリプターゼ陽性肥満細胞が集簇することを見いだした。プロテアーゼ活性化型受容体2 (Protease activated receptor-2: PAR-2) は大腸癌細胞にも高率に発現すること、肥満細胞トリプターゼが PAR-2 アゴニストであることから、肥満細胞プロテアーゼの癌増殖への関与を考え、PAR-2 発現癌細胞株 DLD-1 を用いた *in vitro* の実験を行った。その結果、肥満細胞トリプターゼは合成 PAR-2 アゴニストと同様に、DLD-1 の細胞増殖を誘導し、その効果発現はプロスタグランジン E2 及び MAP キナーゼ経路に依存することを示した。以上から、大腸癌細胞の増殖に、癌先進部に高密度に分布する肥満細胞から分泌されるトリプターゼが関わる可能性を提示した。より注意深い実験系の確立や詳細な解析が望まれるものの、今後の研究展開に期待したい。

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。