

氏名	上田直樹
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 3768 号
学位授与の日付	平成20年12月31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 Exon 2 deletion splice variant of γ -glutamyl carboxylase causes des- γ -carboxy prothrombin production in hepatocellular carcinoma cell lines
(肝細胞癌 cell line では γ -glutamyl carboxylase の exon 2 deletion splice variant が des- γ -carboxy prothrombin 産生の原因である)

論文審査委員 教授 許南浩 教授 加藤宣之 准教授 近藤英作

学位論文内容の要旨

異常プロトロンビン des- γ -carboxy prothrombin (DCP) は肝細胞癌における有用な腫瘍マーカーであるが DCP 産生の分子生物学的メカニズムは十分解明されていない。本検討では9種類の肝細胞癌 cell line を用いて異常プロトロンビンを正常なプロトロンビンに変換する酵素である γ -glutamyl carboxylase (GGCX) と DCP との関連について解析を行った。5種類の DCP 産生細胞では exon2 を欠失した選択的 splice variant (Δ 2GGCX) の発現を認めたが、4種類の DCP 非産生細胞では認めなかった。DCP 産生細胞において Δ 2GGCX 発現量の GGCX 全体量に占める割合は \sim 20%であったため Δ 2GGCX と wild-type GGCX (WT GGCX) の導入割合を変えた co-transfection を行った。その結果、10%の Δ 2GGCX を導入した DCP 非産生細胞において DCP の産生が認められ、 Δ 2GGCX のドミナントネガティブインヒビターとしての作用をもつ可能性が示唆された。一方 DCP 産生細胞に WT GGCX を導入すると DCP 産生能が喪失した。以上の結果より GGCX は DCP 産生に深く関与しており、肝細胞癌の DCP 産生に Δ 2GGCX の出現が原因である可能性が高いと思われた。

論文審査結果の要旨

血清中の異常プロトロンビン des- γ -carboxy prothrombin (DCP) の上昇は肝細胞癌の有用な診断マーカーであるが、その産生機序は必ずしも明らかではない。上田直樹君は、9種類の肝癌細胞株を用いて DCP を正常プロトロンビンに変換する酵素である γ -glutamyl carboxylase (GGCX) と DCP の関連を解析し、5種類の DCP 産生性肝癌細胞株では共通に GGCX の exon 2 が欠失した splice variant (Δ 2GGCX) が存在すること、DCP 非産生細胞株に Δ 2GGCX を導入すると DCP が産生されること、この効果は Δ 2GGCX が wild type GGCX の 10% でも見られること、逆に DCP 産生細胞に wild type GGCX を発現させると DCP の産生が抑制されることを見出した。この知見に基づいて上田君は、肝細胞癌では splicing に異常が起こって Δ 2GGCX ができ、 Δ 2GGCX タンパク質がドミナント・ネガティブ作用をもって GGCX タンパク質の機能を阻害することによって DCP が蓄積し血中に放出されると推定した。予備審査委員会は、本研究は研究の細部をさらに詰める必要はあるにしても、日常的に使われる検査の基盤となる機構を明らかにしたもので、その意義とインパクトは高く評価されるべきであると判断した。

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。