

氏名	堀川 雄平
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 5580 号
学位授与の日付	平成29年9月29日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 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	Overexpression of REIC/Dkk-3 suppresses the expression of CD147 and inhibits the proliferation of human bladder cancer cells (ヒト膀胱癌細胞におけるREIC/Dkk-3の強発現により、CD147の発現および細胞増殖が抑制された)
論文審査委員	教授 藤原俊義 教授 伊達 勲 准教授 阪口政清

学位論文内容の要旨

我々はかつて癌遺伝子治療として癌抑制遺伝子 REIC/Dkk-3 をエンコードするアデノウイルス (Ad-REIC) を開発した。Ad-REIC によりアポトーシスが引き起こされ、癌細胞の浸潤が抑制されるが、その分子メカニズムは明らかにされていない。一方、CD147 (Emmprin) は癌増殖と浸潤を進めるキー分子である。本研究において Ad-REIC により、ヒト膀胱癌細胞 KK47 細胞における CD147 の発現が減少し、細胞増殖が抑制された。CD147 の発現は、MAPKs 活性化や c-myc 発現と正の相関があるとの報告があるが、今回は CD147 の発現と制御因子との間に正の相関は認められず、CD147 を抑制する別経路の存在が示唆された。我々は Ad-REIC 治療が著明に膀胱癌細胞における CD147 の発現を減少させることを明らかにした。CD147 の抑制は、Ad-REIC による新しい治療の機序となる可能性がある。

論文審査結果の要旨

本研究は、癌抑制遺伝子 REIC/Dkk-3 を発現するアデノウイルス (Ad-REIC) の膀胱癌に対する効果を検討し、その作用機序の一つとして癌の増殖と浸潤に関わる CD147 (Emmprin) の発現低下を明らかにした基礎研究である。

CD147 を高発現しているヒト膀胱癌細胞株 KK47 において、Ad-REIC は CD147 の発現を減少させ、細胞増殖を抑制した。CD147 の発現と関連する MAPKs 関連分子のリン酸化や c-myc 発現を解析したが、Ad-REIC はそれらの発現には一定の影響を与えなかった。

本研究は、作用機序は不明であるが、Ad-REIC が CD147 分子の発現低下を誘導することを明らかにした点が重要であり、本研究は価値ある業績であると認める。

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。