

尾崎 宣之 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

膵癌におけるSerine protease inhibitor, Kazal type 1の発現とその意義

(Expression and the significance of Serine protease inhibitor, Kazal type 1 in pancreatic cancer)

要旨

Serine protease inhibitor, Kazal type 1 (SPINK1) は、膵腺房細胞で産生され、膵内で活性化したトリプシンを阻害することにより膵臓を自己消化から守る役割を担っている。近年、SPINK1 が様々な癌で発現していることが報告されてきているが、癌における SPINK1 の役割は未解明である。上皮成長因子受容体 (EGF receptor ; EGFR) はヒト膵上皮細胞内腫瘍性病変 (Pancreatic Intraepithelial Neoplasia; PanIN)、膵癌、慢性膵炎等で発現が著明に上昇していることが報告されており、EGFR シグナル経路の活性化と膵管上皮細胞の異常増殖や反応性増殖との関連が示唆されている。

申請者は、SPINK1 と上皮成長因子 (epidermal growth factor ; EGF) との間の構造上の類似性があることを見出し、本研究において SPINK1 が EGFR のリガンドとして膵癌細胞の増殖促進活性を示す可能性を検討した。まず NIH3T3 fibroblast、4 種類の膵癌細胞株及び 1 種類の乳癌細胞株を用いて、SPINK1 処理が濃度依存的に細胞増殖促進活性を示すことを見出した。次に、免疫沈降ウエスタンブロッティング法と水晶マイクロバランス法を用いて SPINK1 と EGFR が物理的に結合することを確認した。SPINK1 の EGFR への結合親和性は EGF の約半分であった。さらに、ウエスタンブロッティング法により、SPINK1 刺激により EGFR が実際にリン酸化により活性化されることを確認した。また、SPINK1 刺激によって活性化される EGFR 下流シグナル経路の同定を行い、主に MAPK 経路の活性化が SPINK1/EGFR による細胞増殖に関わっていることを明らかにした。最後に、ヒト正常膵組織、ヒト膵癌組織、ヒト PanIN 病変組織を用いて抗 SPINK1 抗体と抗 EGFR 抗体による免疫組織染色を行い、膵癌及び PanIN 病変では、SPINK1 と EGFR が共発現していることを明らかにした。一方、正常膵管上皮細胞では、EGFR のみ発現していた。以上のことより膵癌細胞から分泌される SPINK1 は、オートクリンの、及びパラクリンの膵癌細胞に作用し、癌細胞増殖促進活性を示すことが示された。その分子機構として、癌細胞に発現する EGFR を受容体とし、主に MAPK 経路を活性化し膵癌の細胞増殖を促進し、癌の発育・進展に関与していることが示唆された。

審査の過程において、セリンプロテアーゼ阻害作用と癌細胞増殖作用の 2 つの異なった機能を有する SPINK1 が生体に存在する意義、膵癌の発育・進展における SPINK1 の関与の度合い、EGFR の既知のリガンドである EGF や TGF- α 等との EGFR への作用機構の相違、SPINK1 の発現制御機構、研究結果の将来的な臨床応用への見通し等について、様々な質疑応答が交わされ、申請者より概ね適切な回答と考察が得られた。

本研究の結果は、膵癌細胞から分泌される SPINK1 が膵癌細胞に発現する EGFR を受容体とし、主に MAPK 経路を活性化し膵癌の細胞増殖促進に関与していることを明らかにし、SPINK1/EGFR 経路の制御が膵癌の新規治療戦略になりうる可能性を示したものであり、学位の授与に値すると評価した。

審査委員長

分子遺伝学担当教授

尾崎 宣之

審 査 結 果

学位申請者： 尾崎 宣之

専攻分野： 消化器外科学

学位論文名：

膵癌におけるSerine protease inhibitor, Kazal type 1の発現とその意義

(Expression and the significance of Serine protease inhibitor, Kazal type 1 in pancreatic cancer)

指導：馬場 秀夫 教授

山村 研一 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文での再審査

可

不可

平成 21 年 11 月 12 日

審査委員長 分子遺伝学担当教授

尾池 雄一

審査委員 多能性幹細胞学担当教授

原 昭英

審査委員 消化器内科学担当教授

佐々木 裕

審査委員 代謝内科学担当教授

荒木 栄一