

氏名	木 口 亨
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 2267号
学位授与の日付	平成13年9月30日
学位授与の要件	医学研究科内科系内科学(二)専攻 (学位規則第5条第1項該当)
学位論文題目	Induction of Urokinase-type Plasminogen Activator by the Anthracycline Antibiotic in Human RC-K8 Lymphoma and H69 Lung Carcinoma Cells (ヒトRC-K8リンパ腫細胞とヒトH69肺小細胞癌におけるアン トラサイクリンによるウロキナーゼの発現誘導)
論文審査委員	教授 二宮 善文 教授 清水 憲二 教授 西堀 正洋

学位論文内容の要旨

我々は、活性化酸素種を誘導するといわれているアントラサイクリンであるドキソルビシンとアクラルビシンが、ヒトRC-K8リンパ腫細胞とH69肺小細胞癌の2つの細胞株でウロキナーゼ(uPA)を発現誘導することを報告する。ドキソルビシンとアクラルビシンは、濃度依存性に細胞培養上清中のuPAの蓄積量を増加した。最大のuPA誘導効果は、cell viabilityが低下しはじめる濃度で観察された。ノーザンブロット法により、uPAのmRNAのレベルは上昇し、刺激後9時間で最大に発現された。ドキソルビシンはuPA mRNAの半減期には影響を及ぼさなかった。N-acetylcysteine (NAC) や pyrrolidine dithiocarbamate (PDTC) といった抗酸化剤は、ドキソルビシンで誘導されるuPA mRNAの発現を抑制した。マイクロアレイの遺伝子解析でも、ドキソルビシンの刺激によりuPA遺伝子発現が誘導されることが確認された。以上の結果から、アントラサイクリンは、活性化酸素種を介してuPAの遺伝子を発現し、uPA産生を誘導することが明らかとなった。従って、アントラサイクリンはuPAの発現を介して種々のuPA/plasminシステムの関与する細胞生物活性に影響するものと考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究は抗癌剤であるアントラサイクリン薬剤が、リンパ腫細胞と肺小細胞癌の二つの細胞系において、ウロキナーゼを発現誘導することを明らかにしたものである。複数の方法論を用いて発現様式、抗酸化剤の影響、半減期などを解析したものであり、アントラサイクリン薬剤が癌細胞のウロキナーゼを介するウロキナーゼ/プラスミン系の関与する細胞活性機構に重要な知見を得たものとして、価値ある業績と認める。

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。