

【 】	
氏名	新 谷 勝 美
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 号
学位授与の日付	平成16年12月31日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Involvement of ERK1/2 and p38 MAP-kinase in doxorubicin-induced uPA expression in human RC-K8 lymphoma and NCI-H69 small cell lung carcinoma cells (ヒトRC-K8 リンパ腫細胞とNCI-H69 小細胞肺癌細胞における doxorubicin 誘導 uPA 発現への ERK1/2 および p38 MAP- kinase の関与)
論文審査委員	教授 吉野 正 教授 許 南浩 助教授 森 秀治

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

我々は以前,ヒトRC-K8 pre-B 悪性リンパ腫細胞とヒトNCI-H69 小細胞肺癌細胞において,その経路に reactive oxygen species (ROS) を含む doxorubicin (DXR) 誘導 urokinase-type plasminogen activator (uPA) 発現について報告した. Western ブロット法により, DXR 処理後の RC-K8 及び H69 細胞において stress-activated protein kinase/c-jun N-terminal protein kinase (SAPK/JNK) や extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2, p38 MAP kinase といった mitogen-activated protein kinases (MAPKs) のリン酸化や活性化が明らかになった. そこで我々は, MAPK に対する特異的阻害剤を用いて, DXR 誘導 uPA 発現における MAPK の関与を検討した. U0126, SB202190, JNKI-1 はそれぞれ MAPK kinase (MEK) 1/2, p38 MAP kinase, SAPK/JNK の特異的阻害剤であるが,これらは特異的にしかも明らかにそれぞれの関連 MAPK を阻害した. U0126 と SB202190 は RC-K8 細胞において DXR 誘導 uPA の発現を抑制したが, JNKI-1 は抑制しなかった. しかしながら,興味深いことに, U0126 はむしろ DXR 誘導 caspase 3 と poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) の活性化を増強し, それ自体が caspase 3 と PARP を活性化した. これとは対照的に JNKI-1 は DXR 誘導 caspase の活性化を抑制した. 以上のことから, DXR 処理によりこれら3つの MAPK が活性化されるが, DXR 誘導 apoptosis と, DXR 誘導 uPA 発現には, 異なった MAPK シグナルが関与していると考えられた. このように MAPK の阻害剤を使用することで, DXR 誘導 MAPK の活性化や, 腫瘍細胞学への DXR の効果について, 考察することが可能になるであろう.

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究はヒト悪性リンパ腫細胞株 (RC-K8 pre-B 細胞) とヒト肺小細胞癌株 (NCI-H69) を用いて, doxorubicin が誘導する urokinase-type plasminogen activator (uPA)にどのように mitogen-activated protein kinases (MAPKs)が関与するかを検索したものである. MEK1/2, p38MAP kinase, SAPK/JNK の特異的阻害剤 (U0126, SB202190, JNKI-1) を用いると, それぞれの MAPK を特異的に阻害した. RC-K8 細胞では, uPA は, U0126, SB202190 で発現抑制されたが, JNKI-1 では抑制されなかった. U0126 は doxorubicin 誘導 caspase3 と poly(ADP-ribose) polymerase の活性化を増強した. 逆に JNKI-1 は caspase の活性化を抑制した. このことから, doxorubicin 処理により3つの MAPK が活性化されるが, doxorubicin 誘導 apoptosis と uPA 発現には異なった MAPK シグナルが関与することが考えられた.

実験の目的, 手法, 結果とその解釈とも適切になされており, doxorubicin の作用について重要な知見を得たものと評価される。

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。