

氏名	日 野 眞 人
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9月30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	Caveolin-1 as Tumor Suppressor Gene in Breast Cancer (乳癌における癌抑制遺伝子としてのカベオリン1)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 田中 紀章 助教授 猶本 良夫

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

Caveolin-1はG蛋白 $\alpha$ サブユニット、Src、C-Kinase、H-rasなどの細胞内情報伝達物質と結合するdomainを持つ小蛋白質である。肺癌、卵巣癌、肉腫、等において、Caveolin-1は癌細胞増殖抑制の役割があるとされる。一方、乳癌と同様にホルモン依存性である前立腺癌においては癌細胞増殖促進の作用があると報告されている。今回我々は、エストロゲンレセプターを高発現するヒト乳癌細胞株MCF-7におけるCaveolin-1発現と細胞増殖能への影響を調べた。方法は、Caveolin-1 cDNAのcoding regionを挿入したpCR3.1ベクターを安定導入しCaveolin-1蛋白が発現した安定導入群及び、vectorのみを導入したコントロール群において、細胞増殖能、Anchorage-independent growthを比較した。細胞増殖能は成長曲線およびMTTアッセイにて評価した。細胞増殖、Anchorage-independent growth共にCaveolin-1安定導入群において有意に抑制されていた。また、細胞増殖はCaveolin-1タンパク発現量依存的に抑制された。以上よりCaveolin-1遺伝子はヒト乳癌細胞株MCF-7において癌抑制遺伝子の働きをすると示めされた。

#### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は特殊な膜構造に関係し、G $\alpha$ , SRC, PKC, H-RASなどの信号伝達因子と相互作用するCaveolin-1がエストロゲン受容体を高発現するヒト乳癌細胞株MCF-7でどのような役割を果たしているかについて解析したものである。本研究者はCaveolin-1 cDNAを発現するプラスミドベクターをMCF-7細胞に導入し、発現細胞クローンとベクター導入コントロールにおける細胞増殖能や接着非依存性増殖能を比較した。その結果、本タンパク質の発現はMCF-7細胞の増殖能とAnchorage-independent growthを共に有意に抑制した。また、この増殖抑制はCaveolin-1タンパクの発現量依存的であった。

これらのことからCaveolin-1は乳癌細胞株MCF-7において癌抑制遺伝子としての作用を示すことが強く示唆された。

以上のように、本研究は膜局在タンパク質Caveolin-1が乳癌細胞株においては癌抑制遺伝子の機能を果たすことを示したもので、意義ある研究成果と認めた。

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。