

氏名	山 内 康 彦
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 授 与 番 号	乙 第 1797 号
学 位 授 与 の 日 付	昭和62年 6 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 5 条第 2 項該当）
学 位 論 文 題 目	ANTI-CARCINOGENIC EFFECTS OF A SERINE PROTEASE INHIBITOR (FOY-305) THROUGH THE SUPPRESSION OF NEUTRAL SERINE PROTEASE ACTIVITY DURING CHEMICAL HEPATOCARCINO- GENESIS IN RATS （セリンプロテアーゼ阻害剤(FOY-305) による中性セリンプロ テアーゼ活性の抑制を介したラット肝化学発癌の抑制効果）
論 文 審 査 委 員	教授 太田善介 教授 木村郁郎 教授 佐藤二郎

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

ラット 2 段階肝化学発癌モデル（Tatematsuら）にセリンプロテアーゼ阻害剤（FOY-305）を投与し、肝化学発癌過程におよぼす影響を検討した。FOY-305 を 6 週間投与すると肝化学発癌の前癌性病変である γ -GTP陽性の肝過形成結節の出現が有意に抑制され、30週間の長期投与により肝細胞癌の出現頻度も抑制された。前癌性病変期及び発癌期での肝上清の中性プロテアーゼ活性は、コントロール群で著明に増加したが、FOY-305 投与群ではその増加が有意に抑制された。

肝細胞癌を含む発癌期肝上清から中性プロテアーゼを部分精製し、各種プロテアーゼ阻害剤の阻害効果を検討した。セリンプロテアーゼの特異的阻害剤である Diisopropylfluorophosphate (DFP) と Phenylmethylsulfonylfluoride (PMSF) で活性は著明に抑制され、本酵素はセリンプロテアーゼに属すると考えられた。また、FOY-305 によっても *in vitro* で同様に阻害され、今回のラット実験モデルの肝化学発癌過程に中性セリンプロテアーゼが強く関与している可能性が示唆された。

なお、本論文は共著論文であり、共著者の協力を得て完成したものである。

論文審査の結果の要旨

本研究はラット2段階肝化学発癌モデルにセリンプロテアーゼ阻害剤(FOY-305)を投与し、肝化学発癌過程に及ぼす影響を検討したもので、FOY-305を投与する γ -GTP陽性の肝過形成結節と肝細胞癌の出現頻度が抑制されることを示した。またその結果このラット実験モデルの肝化学発癌過程に中性セリンプロテアーゼが強く関与している可能性を示唆した。これらは肝発癌に関する新知見であり、よって、本研究者は医学博士の学位を得る資格があると認める。