

氏名	田 頭 尚
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3273号
学位授与の日付	平成10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	Reduced metastatic potential and c- <i>myc</i> overexpression of colon adenocarcinoma cells(Colon26line) transfected with nm23-R2/rat nucleoside diphosphate kinase α isoform (大腸癌細胞株Colon26 にnm23-R2 遺伝子導入による転移能の抑制とc- <i>myc</i> の過剰発現)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 清水 信義 教授 関 周司

学位論文内容の要旨

nm23遺伝子は、マウスメラノーマK-1735細胞の高転移株で発現が低い遺伝子として1988年に報告された。その後、ヒトの癌転移とnm23遺伝子の発現について多くの報告があるが、乳癌ではリンパ節転移陽性例で、nm23遺伝子の発現が低下し、予後が悪いとの報告が多い。一方、大腸癌、肺癌では、腫瘍の悪性化進展に伴いnm23遺伝子の発現が高くなっているとの報告がある。その後、神経芽細胞腫でN-myc遺伝子高発現の腫瘍はp19蛋白質が有意に高レベルで、Nm23H-1と同一であることが分かっている。またnm23-H2遺伝子はc-*myc*の転写因子であることも明らかにされた。今回われわれは、マウス大腸癌細胞Colon26 にnm23遺伝子をトランスフェクションし、nm23遺伝子の発現とc-*myc*の発現、細胞増殖能および癌転移能との関係を検討した。

nm23-R2高発現株ではControl群と比べc-*myc*の発現は増強がみられたが、in vitroでの細胞増殖能には両群間に差はみれなかった。しかし、マウス尾静脈内への癌細胞注入による肺転移数 (mean $\pm$ SD)は、nm23-R2高発現株(n=7)では1.6 $\pm$ 1.5個とControl群(n=4)の29.5 $\pm$ 10.1個と比べ有意な減少がみられた。

論文審査結果の要旨

nm23 遺伝子は、マウスメラノーマK-1735 細胞の高転移株で発現が低い遺伝子として同定されたものである。しかしながらこれまで多くの癌細胞やIn vivo での転移と本遺伝子発現の程度との相関を見た研究では結果がまちまちであり、統一的な見解は得られていない。さらに近年、nm23 遺伝子産物は c-*myc* 遺伝子の発現を制御する転写因子であることも判明した。本研究はマウス大腸癌細胞株 Colon26 にnm23 遺伝子cDNAを導入し、nm23 遺伝子の発現とc-*myc*遺伝子の発現、細胞増殖能及び癌転移能との関係を検討したものである。

本実験では Colon26 細胞にラットnm23 遺伝子全長cDNAをレトロウイルスベクターで発現させる系を用い、得られたnm23 高発現クローンにおける遺伝子発現や増殖能、転移能などを検討した。その結果、nm23 高発現細胞はベクターコントロールと比べてc-*myc* 遺伝子の発現が昂進しているが、In vitro での細胞増殖能には差が見られなかった。一方、マウス尾静脈への癌細胞注入実験では、nm23 遺伝子高発現細胞はコントロールと比し、肺転移果の数が約十分の一と明らかに減少し、この系でnm23 遺伝子発現が転移を抑制することが示された。

以上のように、本研究はnm23 遺伝子がマウス大腸癌細胞の肺転移を抑制できることを明らかにしたもので、意義の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。