

氏名	申 正 男
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 3007 号
学位授与の日付	平成17年6月30日
学位授与の要件	医歯学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Suppression of chondrosarcoma cells by 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J <sub>2</sub> is associated with altered expression of Bax/Bcl-xL and p21 (15-デオキシ-12, 14-プロスタグランジンJ <sub>2</sub> による軟骨肉腫細胞の成長抑制機序におけるBax/Bcl-xLとp21発現変化)
論文審査委員	教授 清水憲二 教授 加藤宣之 助教授 宮崎正博

#### 学位論文内容の要旨

ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (peroxisome proliferator-activated receptor; PPAR)  $\gamma$  活性化剤である 15-デオキシ-12, 14-プロスタグランジン J<sub>2</sub> (15d-PGJ<sub>2</sub>) による軟骨肉腫細胞のアポトーシスと細胞増殖抑制機序について検討した。軟骨肉腫細胞株 (OUMS-27) を 15d-PGJ<sub>2</sub> で 8 時間処理後、マイクロアレイ法で遺伝子の発現変化を網羅的に観察した。アポトーシス関連遺伝子のなかで Bcl-xL 発現低下と Bax 発現亢進に注目し、その結果をさらに 24 時間タイムコースで RT-PCR および Western blot により遺伝子、蛋白レベルでの同様の発現変化を確認した。細胞周期関連因子であるサイクリン依存性キナーゼ阻害蛋白 p21 が 15d-PGJ<sub>2</sub> により誘導され、時間依存的な発現上昇が認められた。15d-PGJ<sub>2</sub> により誘導される Caspase-3 活性化は PPAR $\gamma$  阻害剤により部分的に阻止され、15d-PGJ<sub>2</sub> のアポトーシス誘導作用は PPAR $\gamma$  依存と非依存の両方の経路により行われることを示した。免疫組織化学的な検討により軟骨肉腫組織での Bcl-xL の発現が観察された。以上より、15d-PGJ<sub>2</sub> による Bcl-xL の発現抑制、p21 発現誘導は軟骨肉腫細胞の成長抑制に関与することが示唆され、これに基づいての軟骨肉腫新しい治療薬の開発が期待される。

#### 論文審査結果の要旨

本研究はペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR $\gamma$ ) の活性化剤である 15-デオキシプロスタグランジン J<sub>2</sub> (15-d-PGJ<sub>2</sub>) による軟骨肉腫細胞のアポトーシスと細胞増殖抑制機序について検討したものである。軟骨肉腫細胞株 OUMS-27 を 15-d-PGJ<sub>2</sub> 処理した後、マイクロアレイ法で遺伝子の発現変化を網羅的に観察し、アポトーシス関連の Bcl-xL 発現低下と Bax 発現亢進を見出すと共に RT-PCR, Western Blotting 法でも確認した。同時に、アポトーシスと Caspase 3 の活性化並びに CDK 阻害タンパク WAFp21 が 15-d-PGJ<sub>2</sub> により誘導されることを発見し、アポトーシスと Caspase 3 の活性化は PPAR $\gamma$  の阻害剤で部分的に阻止されることから、15-d-PGJ<sub>2</sub> によるアポトーシス誘導は PPAR $\gamma$  依存性及び非依存性の両経路によることを示した。更に、免疫組織化学的な検討により、軟骨肉腫組織での悪性度に対応した Bcl-xL の発現も証明した。以上のことから、15-d-PGJ<sub>2</sub> による Bcl-xL の発現低下と p21 の発現誘導は軟骨肉腫の増殖抑制に関与することが示唆された。

以上のように、本研究は 15-d-PGJ<sub>2</sub> による Bax 発現亢進並びに Bcl-xL 発現低下及び p21 の誘導は軟骨肉腫の増殖抑制に関与することを示唆したもので、軟骨肉腫の新しい治療薬の開発にも貢献しうる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。