

氏名	小島洋二郎
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 4381 号
学位授与の日付	平成24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4条第2項該当)
学位論文題目	Antitumor effects of novel shorter truncated insulin-like growth factor 1 receptors (新規のより短いトランケートドI型インスリン様受容体の抗腫瘍効果)
論文審査委員	教授 藤原 俊義 教授 合地 明 准教授 和田 淳

学位論文内容の要旨

我々は以前、リガンド結合部位内の486番目のアミノ酸でトランケーションを行った可溶性IGF-I受容体である486/STOPを用い、卵巣癌培養細胞に対する抗腫瘍活性を報告した。今回その臨床応用を目指し、126/STOP、223/STOP、325/STOPの3種を新規に作成し、より短い候補を探索した。ヒト卵巣癌由来CaOV-3細胞に223/STOP、325/STOPを遺伝子導入発現すると、*in vitro*における足場非依存性増殖能は抑制され、この事象は各々の組換え蛋白投与でも再現された。*in vivo*での腫瘍形成能は同様に著しく抑制され、各遺伝子導入細胞をヌードマウス皮下に接種すると、強力にアポトーシスが誘導された。一方、126/STOP導入細胞では抗腫瘍効果は認められず、3種の比較では223/STOP、325/STOPのみにIGF-I受容体の自己リン酸化およびAktのリン酸化が抑制されており、作用機序の一因が示唆された。新規可溶性IGF-I受容体である223/STOP、325/STOPは、既存の486/STOPと同等の抗腫瘍効果を有し、かつ分子量がより小さいため、今後の臨床応用で有望と考えられる。

論文審査結果の要旨

本研究は、可溶性IGF-I受容体のトランケートド・バリエントをコードする発現プラスミドを作成し、ヒト卵巣癌細胞株に一過性に、あるいは恒常的にトランスフェクションして、*in vitro*および*in vivo*の抗腫瘍効果を検討した研究である。3種類中2種類のトランケートドIGF-I受容体では足場非依存性の増殖抑制がみられ、マウス背部腫瘍ではアポトーシス誘導が確認された。IGF-Iリガンドのオートクリン分泌など、さらなる作用機構の解析は必要と思われるが、より短いトランケートド受容体の効果を示した意味で、本研究は価値ある業績であると認める。

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。