

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 宇野 雅 紀

論 文 題 目

α -Bisabolol Inhibits Invasiveness and Motility in Pancreatic Cancer Through KISS1R Activation

(α -ビスボロールは KISS1R 活性化経路を介して膵癌の浸潤能および運動能を抑制する)

論文審査担当者

主 査

名古屋大学教授

委員

小 寺 泰 弘 

名古屋大学教授

委員

後 藤 亮 実 


名古屋大学教授

委員

高 橋 隆 

名古屋大学教授

指導教授

柳 野 正 人 

論文審査の結果の要旨

植物由来の精油である α -ビサボロールの膀胱癌細胞における浸潤能と運動能に対する効果を調べ、その機序を検討した。3種類の膀胱癌細胞株に対して invasion assay と cell-migration assay を行うと、すべての細胞株で α -ビサボロール投与群がコントロール群と比べて浸潤能、運動能ともに有意に抑制された。Early Growth Response 1 (EGR1) は浸潤能と運動能の抑制には関与しなかった。そこで、 α -ビサボロールにおける転移関連遺伝子を検索するために PCR アレイを行うと、Kisspeptin 1 receptor (KISS1R) の発現上昇を認めた。KISS1R siRNA 膀胱癌細胞株に α -ビサボロールを投与すると、invasion assay で浸潤能が有意に増強したことから、 α -ビサボロールが KISS1R を介して浸潤を抑制することが示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. α -ビサボロールがアポトーシスを誘導する機序は、Fas やカスパーゼ 8 などを用いる細胞外経路ではなく、ミトコンドリアを介する細胞内経路であることが報告されている。カルシウムに依存した permeability transition pore が開いてミトコンドリア内のカルシウム濃度が上昇し、チトクローム C を放出してアポトーシスに至る。アポトーシスは腫瘍細胞にのみに誘導され、正常細胞には影響がない。我々の以前の報告では、腫瘍増殖抑制とアポトーシス誘導には EGR1 に関連していることを示したが、今回の研究で浸潤能と運動能には影響しないことが判明した。
2. Kisspeptine が膜タンパクの KISS1R と結合して、細胞内にシグナルを伝達する。G タンパクからホスホリパーゼ C の活性化を促し、プロテインキナーゼ C や小胞体からのカルシウム放出を経由したホルモン分泌作用のほかに、MAP キナーゼの経路の ERK1/2 や NF κ B から MMP9 を抑制する経路を介して、癌細胞の転移・運動・浸潤を抑制し、アポトーシスを誘導するとの報告がある。
3. α -ビサボロールをマウス皮下発癌モデルに経口投与した際の効果や許容投与量はすでに検証をした。転移抑制に対する in vivo の検討はまだ行っておらず、今後はマウスの膀胱癌肝転移モデルや腹膜播種モデルに α -ビサボロールを投与した場合の効果を調べる必要がある。また、経口投与と静脈投与での効果や毒性の違いも確認することで、臨床応用へ期待ができると思われる。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	宇野 雅紀
試験担当者	主査 小寺 泰弘			
	指導教授 柳野 正人			

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. α -ビサボロールの作用機序について
2. KISS1Rの転移抑制メカニズムについて
3. α -ビサボロールの今後の展望について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、腫瘍外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。