

申請書

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 王 申奇

論 文 題 目

Urokinase-type plasminogen activator receptor promotes
proliferation and invasion with reduced cisplatin sensitivity in
malignant mesothelioma

(ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体は悪性中皮腫の
増殖・浸潤を促進しシスプラチン感受性を低下させる)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

高橋 雅英


名古屋大学教授

委員

門松 達也


名古屋大学教授

委員

木村 宏


名古屋大学教授

指導教授

笠岡 伸哉


明確性

論文審査の結果の要旨

今回アスベスト誘発性の悪性中皮腫のラットモデルを使用して、ラットの悪性中皮腫においてウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体（uPAR）の発現が上昇しており、それが予後不良と関連していることを見いだした。悪性中皮腫細胞の増殖、遊走および浸潤は、ウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子（uPA）のレベルにかかわらず、uPAR のノックダウンによって抑制され、過剰発現実験により增加了。さらに私は、特異的阻害剤である LY294002 および Akti-1/2 を用い、uPAR の発現が、PI3K/AKT 経路を介して、悪性中皮腫におけるシスプラチニに対する感受性に関係していることを見いだした。uPAR のノックダウンにより有意にシスプラチニに対する感受性が上昇したのに対し、過剰発現により有意にシスプラチニ感受性が低下した。さらに、悪性中皮腫患者から採取された血清および組織では、有意に uPAR のレベルが上昇していたことから、uPAR がヒト悪性中皮腫の腫瘍発生および進展に関わっている可能性が示唆された。結論として、uPAR の発現多寡は、悪性中皮腫の悪性腫瘍としての性質およびシスプラチニ感受性に関連していることを示している。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回ゲノムワイド発現プロファイリングを使用し、アスベスト誘発ラット悪性中皮腫で初めて uPAR が過剰発現していることを示した。さらにノックダウンや過剰発現実験などを通して、uPAR が中皮腫細胞の悪性腫瘍としての性質に関わっていることを示した。
2. この研究は、3 種類のアスベスト線維を使用することにより、発がんの原因となったアスベスト線維の種類に関わりなく、中皮腫細胞において uPAR が過剰発現していることを示した。これらのデータは、uPAR の過剰発現はアスベストに誘発された中皮腫では普遍的であり、かつ重要な変化であることを示唆する。
3. 中皮腫細胞における uPA および uPAR の発現の間に有意な相関はみられなかった。また、中皮腫細胞における uPAR のノックダウンによる増殖および浸潤の抑制効果は、uPA の発現とは関連していないことを確認した。
4. 悪性中皮腫患者では、肺良性疾患の患者に比べ、血清の uPAR レベルが有意に高いことを初めて示した。ラットモデルにおいては、uPAR 発現と生存期間との間に有意な相関関係が見出されたが、患者検体が少數であったため、ヒト悪性中皮腫における関連を確認するのは困難であった。

本研究は、悪性中皮腫におけるウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体の、腫瘍細胞の増殖、生存、遊走を促進する役割について、重要な知見を提供した。

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。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	王申奇
試験担当者	主査	高橋雅東	門松達也	木村宏香
	指導教授	豊岡伸哉		

(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. 悪性中皮腫におけるウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体の発現とその意義について
2. 中皮腫を誘発したアスベスト纖維の種類によるウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体発現の違いについて
3. 悪性中皮腫におけるウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子の役割について
4. ヒトの悪性中皮腫におけるウロキナーゼ型プラスミノーゲン活性化因子受容体の発現とその予後との関係について

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、生体反応病理学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。