

論文審査の要旨

報告番号	理工研 第 480号	氏名	川畑 拓斗
審査委員	主査	濱田 季之	
	副査	内海 俊樹	岡村 浩昭

学位論文題目 リボソーム蛋白質L11の発現は胃癌の5-FUに対する感受性に関与する
(Ribosomal protein L11 expression is involved in sensitivity of gastric cancer against 5-FU)

審査要旨

提出された学位論文及び論文目録等を基に学位論文審査を実施した。本論文は、5-FUを添加した胃癌細胞では、リボソーム蛋白質L11 (RPL11) を介したP53経路の活性化による細胞増殖の抑制が起こることを明らかにした。また、RPL11は胃癌の5-FUに対する感受性を決定するバイオマーカーになり得ることを示した。以下の全文5章より構成されている。

第1章は序章として、癌や、癌の治療法、胃癌と胃癌治療の現状、癌抑制因子P53、これまでに報告されているリボソーム蛋白質による細胞増殖抑制メカニズム、及び骨肉腫細胞に対する5-FUの細胞増殖抑制メカニズムについてまとめ、本研究の必要性とその意義について述べた。

第2章では、Kaplan-Meier解析により胃癌患者への5-FUを用いた化学療法を行った時の生存率は、RPL11の高発現する患者の方がかなり高くなることを示した。

第3章では、RPL11遺伝子をノックダウンした胃癌細胞株への5-FUによる細胞増殖抑制試験を行うことで、5-FUはRPL11依存的に胃癌細胞の増殖を抑制することが分かった。また、変異型TP53を持つ癌細胞株を用いて同様の実験を行うことで、5-FUはRPL11を介したP53の制御によって、細胞増殖を抑制することが分かった。

第4章では、タンパク質レベルおよびmRNAレベルで、5-FU、RPL11の影響を調べたところ、両方の実験で、5-FUは、RPL11依存的にP53を活性化するとともに、P53下流遺伝子の転写を促進することが分かった。

第5章は、総括である。RPL11は胃癌の5-FUに対する感受性に密接に関与しており、P53及びその下流因子であるP21やFasを活性化させることによって腫瘍の増殖を抑制していると結論した。胃癌におけるRPL11の治療感受性マーカーの同定と、臨床応用への展望として総括した。

以上、本論文では、RPL11が胃癌の5-FUに対する感受性に影響を及ぼす重要な因子であることを明らかにした。この研究成果は、胃癌患者への新たな治療戦略に大きく貢献することが期待できる。

よって、審査委員会は博士（理学）の学位論文として合格と判定する。