

審査の結果の要旨

氏名：飯田 祐基

近年、リン脂質の分解酵素であるホスホリパーゼと、これにより産生されるリゾリン脂質が癌の発育や浸潤に関与していると報告されている。その中でも、リゾホスファチジルセリン (lysophosphatidylserine、以後 lysoPS と記載)と、その産生に関与するホスファチジルセリン特異的ホスホリパーゼ A1 (Phosphatidylserine-Specific Phospholipase A1、以後 PS-PLA₁ と記載)がグリオーマ、胃癌、メラノーマの発育・進展に関与していると報告されている。本研究は、PS-PLA₁ および lysoPS が大腸癌の発育・進展の過程に重要な役割を果たしている可能性を検討するため、大腸癌組織における PS-PLA₁ 発現と臨床病理学的因子との関連、および lysoPS のヒト大腸癌細胞株への影響について検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 大腸癌組織における PS-PLA₁ 発現と臨床病理学的因子の関連

抗 PS-PLA₁ モノクローナル抗体を用いて大腸癌組織の免疫組織化学染色を行ったところ、主に癌細胞の細胞質に PS-PLA₁ の発現を認めた。

PS-PLA₁ の発現と臨床病理学的因子との相関について多変量解析を行ったところ、深達度 (P=0.039) および血行性転移の有無 (P=0.040) が PS-PLA₁ の発現と有意に相関していた。

2. LysoPS のヒト大腸癌細胞株への影響

6 種類のヒト大腸癌細胞株における lysoPS 受容体 (GPR34、P2Y10 および GPR174) の発現を検討したところ、GPR34 は全ての細胞株に発現していたが、P2Y10 および GPR174 は、2 種類の細胞株に発現が見られなかった。

LysoPS は大腸癌細胞株の遊走能を促進させ、この作用には lysoPS 受容体の一つである GPR34 と

細胞内シグナル伝達経路である PI3K/Akt 経路が関与していると考えられた。

一方、大腸癌細胞株の増殖能に対する lysoPS の促進効果や、細胞外基質との接着能および $\beta 1$ -インテグリンの発現に対する lysoPS の影響は認められなかった。

以上、本論文は PS-PLA₁、lysoPS と大腸癌浸潤・転移への関与を初めて示したものである。本研究が発端となり、今後、PS-PLA₁ および lysoPS の大腸癌の発育・進展に関与するメカニズムが明らかになり、PS-PLA₁・lysoPS の一連の経路を標的とした新たな大腸癌治療戦略の開発につながることも期待され、学位の授与に値するものと考えられる。