

氏名	いずみ 泉 秀 樹
学位(専攻分野)	博士(医学)
学位記番号	医博第2294号
学位授与の日付	平成13年1月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学研究科分子医学系専攻
学位論文題目	Tissue factor pathway inhibitor-2 suppresses the production of active matrix metalloproteinase-2 and is down-regulated in cells harboring activated ras oncogenes. (ティッシュファクターパスウエイインヒビター-2は活性型マトリックスメタロプロテナーゼ-2の産生を抑制し、活性型ラス癌遺伝子を有する細胞において、発現抑制される)
論文調査委員	(主査) 教授 日合 弘 教授 鍋島 陽一 教授 野田 亮

### 論 文 内 容 の 要 旨

がん遺伝子 K-ras でトランスフォームした NIH3T3 細胞 (DT 株) にヒト胎盤由来の cDNA 発現ライブラリーを導入し、細胞形態の正常復帰能を有する cDNA をスクリーニングした結果、Kunitz 型セリン・プロテアーゼ・インヒビターである tissue factor pathway inhibitor-2 (TFPI-2) の全長をコードする cDNA が単離された。

TFPI-2 の mRNA は、胎盤で特に高い発現を示すが、その他の多くの組織においても低い発現が検出された。また、ヒト正常線維芽細胞由来の MRC-5 細胞でもその発現が検出されたが、活性化型 H-ras がん遺伝子を導入した MRC-5 細胞では著しく低下しており、ヒト線維肉腫細胞株である HT1080 では、検出されなかった。

HT1080 に TFPI-2 cDNA を導入すると、*in vitro* での細胞浸潤能が抑制され、またその際に、転移促進に重要と考えられている matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) の活性化が抑制されていることがわかった。

さらに TFPI-2 cDNA を導入した HT1080 細胞から調製した培養上清と細胞外マトリックスの存在下で DT 細胞を培養すると、細胞の接着性の増強と細胞形態の正常復帰頻度の増加が観察された。

以上の結果から、TFPI-2 は正常組織における細胞外環境の維持に重要な働きを担っており、がん遺伝子 ras の活性化によりその発現が抑制されることが、悪性形質の発現に寄与する事が示唆された。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

申請者は、がん遺伝子 K-ras でトランスフォームした NIH3T3 細胞に正常復帰を引き起こす cDNA として、Kunitz 型セリン・プロテアーゼ・インヒビターである tissue factor pathway inhibitor-2 (TFPI-2) 遺伝子を単離した。TFPI-2 mRNA の発現は胎盤で特に高く、その他の多くの組織においても低い発現が検出された。ヒト正常線維芽細胞 MRC-5 に活性化型 H-ras がん遺伝子を導入すると、TFPI-2 mRNA の発現は著しく低下し、活性化型 N-ras 遺伝子を持つヒト線維肉腫細胞株 HT1080 では発現は検出されなかった。HT1080 細胞に TFPI-2 cDNA を強制発現させると、*in vitro* での浸潤活性と matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) のプロセッシングが抑制された。これらの結果から、がん遺伝子 ras の活性化に伴う TFPI-2 発現の抑制が、腫瘍における悪性形質の発現に寄与する事が示唆された。

以上の研究は、変異 ras 遺伝子による細胞悪性化のメカニズム解明に貢献し、分子腫瘍学の進歩に寄与するところが多い。

したがって、本研究は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。なお、本学位授与申請者は、平成12年11月1日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。