

平成18年 7月

Tonang Dwi Ardyanto 学位論文審査要旨

主 査 山 田 一 夫

副主査 汐 田 剛 史

同 井 藤 久 雄

主論文

CoCl₂-induced HIF-1 α expression correlates with proliferation and apoptosis in MKN-1 cells: A possible role for the PI3K/Akt pathway

(CoCl₂誘導によるHIF-1 α 発現は、MKN-1細胞における増殖とアポトーシスに関与する：PI3K/Akt経路への役割について)

(著者：Tonang Dwi Ardyanto、尾崎充彦、徳安成郎、長濱由美、井藤久雄)

平成18年 International Journal of Oncology 掲載予定

審査結果の要旨

本論文は低酸素状態で誘導されるHIF-1 α の病態生理的作用およびその発現機構について、ヒト胃癌細胞株 (MKN-1) にCoCl₂を添加することにより擬似低酸素状態を作製して検討したものである。その結果、CoCl₂の添加によりHIF-1 α は、時間経過とともに2相性に発現誘導され、その発現量は細胞の増殖、生存率と良く相関し、アポトーシス細胞数とは逆相関していた。後者はアポトーシス関連タンパク質 (Bcl-2, Bcl-xL, Bax, 切断Caspase-9) の変動によること、また、細胞周期の制御因子 (p27, Skp2, Cyclin-B1) の変動により、アポトーシス細胞がG₀/G₁およびG₂/M期で静止状態になることを示した。さらに、PI3K阻害剤がHIF-1 α の発現を抑制し、生存率を低下させることも明らかにした。

本論文の内容は、HIF-1 α が細胞増殖の促進、細胞死の抑制に関与していること、その発現調節機構にPI3K/Akt経路が関与していることを明らかにしたものであり、明らかに分子腫瘍学の学術水準を高めたものと認める。