

申請者領域・氏名	総合医療・健康科学領域プロテアソーム解析学 氏名 細井一広
指導教授氏名	早狩 誠
論文審査担当者	主 査 澤村大輔 副 査 袴田健一、鬼島 宏
(論文題目) ラット肝化学発癌過程における Cyclophilin B の発現変化	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>サイクロフィリン (Cyclophilin : CyP) は、免疫抑制剤であるシクロスポリンに結合するタンパクとして発見された酵素群である。本研究では、ラット CyPB の N 末端ペプチドおよび C 末端ペプチドを抗原として抗 CyPB 抗体を作製し、Solt-Faber 法に従いラット肝化学発癌による前がん病変 (Hyperplastic nodule : HN) を発現誘導し、これらの肝臓における CyPB の発現変化について基礎的検討を行った。正常肝および HN における両抗 CyPB 抗体 (C 末端および N 末端) 陽性タンパクは、約 20kDa 付近にバンドが検出された。HN における両抗体陽性タンパク発現量は正常肝に比較して 1.2~2.9 倍であった。正常ラットでの CyPB の発現臓器は肝臓および精巣であり、その発現量は肝臓で高く、処置 (DF) 群でさらに高かった。化学発癌を行った群において GST-P の発現が認められ HN の発現誘導が確認できた。GST-P 発現量は経時的に増加し、最終的に約 17 倍となった。肝臓中 CyPB 濃度は肝切除時点では、処置群は、コントロール群 (C 群) と同様の発現量を示した。DF 群の肝臓中 CyPB 濃度は 1 週後から 5 週後にかけて増加傾向を示したが、7 週後には C 群と同様の発現量となった。また、DF 群の血清中 CyPB 濃度について C 群の 3 週後を基準値とし標準化したところ、DF 群は 4 週後以降において他群と比較して経時的に上昇した。7 週後においては、基準値の約 1.7 倍の値を示した。今回 HN において両抗体で検出された分子量約 20kDa のバンドは CyPB であると考えられた。DF 群においては GST-P より早期に肝臓中 CyPB の発現が誘導されることが明らかとなった。しかしながら、ヒト HCC での報告とは異なり、肝での CyPB の発現誘導は過剰までは至らなかった。また、HCC での進行度を示すマーカーとしての可能性について検討するため、ラット血清における CyPB の発現量を解析したが、過剰な発現までは至らなかった。</p> <p>本研究は、肝癌の診断や治療効果の判定に、CyPB 測定の有用性を示唆した、意義のある研究であり、さらに下記の学術雑誌に本論文はすでに受理されている。</p> <p>以上から、本研究は学位授与に値する。</p>	
公表雑誌名	弘前医学