

審査の結果の要旨

氏名 William Rengifo Cam

この研究では Csk と Src のタンパクレベル、或いはキナーゼ活性を大腸癌の臨床検体と大腸癌の cell line で測定して、近くの正常粘膜と正常の大腸上皮の cell line である CCD 841 CoN と比較した。加えて、癌組織と大腸癌の cell line の pp60^{c-src} のリン酸化も測定した。キナーゼ活性と western blot の実験を行い、以下の結果を得た。

- 1) pp60^{c-src} タンパク：大腸癌の臨床検体 24 個の pp60^{c-src} タンパクの平均レベルは、近くの正常粘膜と比較して 2.6 ± 0.13 倍に上昇した。大腸癌の cell line では pp60^{c-src} タンパクの平均レベルは CCD 841 CoN と比較して 1.86 ± 0.28 倍に上昇した。
- 2) pp60^{c-src} 活性：大腸癌の臨床検体 24 個の pp60^{c-src} 活性は、近くの正常粘膜と比較して 7.8 ± 0.55 倍に上昇した。ヒト大腸癌に特異的な pp60^{c-src} キナーゼ活性 (全 pp60^{c-src} キナーゼ活性 / pp60^{c-src} タンパク量) は正常粘膜と比較して 3.04 倍高かった。大腸癌の cell line では pp60^{c-src} 活性は、正常の大腸上皮の cell line である CCD 841 CoN と比較して、すべての大腸癌の cell line では 7.39 ± 1.22 倍に上昇していた。
- 3) pp60^{c-src} のリン酸化：癌組織における pp60^{c-src} のリン酸化の平均値は、正常粘膜と比較して低かった (relative ratio 0.50 ± 0.08)。大腸癌の cell line における pp60^{c-src} のリン酸化においては、正常の大腸上皮の cell line である CCD 841 CoN と比較して、 0.41 ± 0.15 倍と低かった。
- 4) Csk タンパク：腫瘍組織の Csk タンパクの平均レベルは、近くの正常粘膜と比較して低かった (0.53 ± 0.08 倍)。大腸癌の cell line では Csk タンパクの平均レベルは、正常の大腸上皮の cell line である CCD 841 CoN と比較して、 0.54 ± 0.13 倍と低かった。
- 5) Csk 活性：腫瘍における P32 の poly(Glu,Tyr)への取り込み率は、近くの正常粘膜と比較して低かった (0.53 ± 0.09 倍)。Csk 活性は 8 検体 (33%) では著

しい低下(正常粘膜と比較して 20%以下)が見られ、7 検体 (29%) では低下 (正常粘膜と比較して 20%から 60%) が見られた。9 検体 (38%) では正常粘膜と比較して有意な変化はなかった。大腸癌の cell line では Csk 活性の平均レベルは、正常の大腸上皮の cell line である CCD 841 CoN と比較して、 0.52 ± 0.11 倍と低かった。

- 6) Csk と pp60^{c-src} の相関 : Csk 活性は Csk タンパク量と相関し ($r=0.96$, $P<0.0001$)、pp60^{c-src} のリン酸化レベルにも相関した ($r=0.96$, $P<0.0001$)。しかし、臨床検体の大腸癌の Csk キナーゼ活性と pp60^{c-src} キナーゼ活性は逆相関した ($r=-0.71$, $P<0.0001$)。

以上、この研究では Csk タンパクとそのキナーゼ活性は 60%の大腸癌で低下しており、pp60^{c-src} キナーゼ活性のレベルとは逆相関があることが明らかになったことにより、学位の授与に値するものと考えられる。