

[別紙 2]

審査の結果の要旨

氏名 志田 大

本研究では、生体内に存在する脂質メディエーターであるリゾホスファチジン酸 (Lysophosphatidic acid, 以下 LPA) およびその受容体に注目し、LPA による癌の発育・促進作用とその機序を解明するため、分子生物学的手法を用いて、大腸癌細胞・胃癌細胞株の LPA 受容体の発現状況、大腸癌細胞株に対する LPA の作用、大腸癌組織での LPA 受容体の発現様式、および胃癌細胞運動と LPA 受容体の関係の検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. 大腸癌・胃癌細胞株いずれも少なくとも 1 種の LPA 受容体を発現していた。
2. LPA は、大腸癌細胞株に対し、細胞増殖能、血管新生因子分泌能および細胞運動能や接着能を促進させた。この効果は、LPA 受容体の発現形式により異なり、LPA1 受容体および LPA2 受容体いずれを介しても細胞増殖能・血管新生因子分泌能は促進されたが、LPA1 受容体を介してのみ細胞運動能・接着能が促進された。
3. 大腸癌切除標本を用いた検討では、大腸正常粘膜では LPA1・LPA2 受容体がともに同程度発現しているのに対し、大腸癌では LPA1 発現は低下し逆に LPA2 発現が上昇していた。癌における LPA2 発現上昇の意義としては、LPA2 受容体を介して EGFR transactivation が起こるということが考えられた。
4. LPA は、胃癌細胞株の運動能に対し、LPA そのものによる直接効果のほかに、HGF が共存する時にのみ明らかになる潜在的な効果をもつ。前者は LPA1 受容体を介する反応であり、後者は主に LPA2 受容体を介する反応であると考えられた。後者のメカニズムとして、LPA2 受容体を介して c-Met transactivation が起こるということが考えられた。

これらの新たな知見の結果から、大腸・胃の粘膜は、癌化することで LPA2 受容体を高発現するようになり、この過程において、LPA2 特異的な拮抗薬や阻害剤が開発されれば、癌の予防につながり得ることが示唆される。また、LPA は LPA1 受容体を介して、細胞運動・細胞接着を誘導することから、LPA1 受容体拮抗薬が転移阻害薬になる可能性が示唆される。

以上、本論文は、これまでまったく未知であった、LPA が大腸癌・胃癌の進展に及ぼす作用を明らかにし、さらに大腸癌・胃癌における LPA 受容体の発現様式を明らかにした。医学研究はポストゲノム時代に入り、脂質の重要性が再認識されてきている現在、新たな癌治療戦略の観点からも本研究は今後重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。