

[別紙2]

審査の結果の要旨

氏名 趙 琳

本研究は growth hormone-releasing hormone (GHRH) アンタゴニスト MZ-5-156 によるヒト子宮内膜癌細胞株 HEC-1A に対する直接的増殖抑制効果を検証し、さらに、その作用メカニズムについてアポトーシスの観点より検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. RT-PCR 法によりヒト子宮内膜癌細胞株 HEC-1A に GHRH および GHRH レセプターSV1 の mRNA の発現が確認された。さらに、その PCR 産物は DNA シーケンサーにより同定された。
2. GHRH アンタゴニストの MZ-5-156 による直接的細胞増殖抑制効果は 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium, inner salt] (MTS) assay により解析した。MZ-5-156 はヒト子宮内膜癌細胞株 HEC-1A の細胞増殖を濃度・時間依存的に有意に抑制し、直接的な細胞増殖抑制効果を示した。
3. Hoechst 33342 染色法およびフロサイトメトリーにより MZ-5-156 のアポトーシス誘導効果が確認された。すなわち、MZ-5-156 の細胞増殖抑制作用はアポトーシス誘導を介していることが示唆された。
4. Western blot 法にてアポトーシス関連タンパク発現量の変動を検討した結果、phospho-p53 (Ser46)、p53AIP1、Fas、Caspase-8、-9、-3 のタンパク発現量の増加および Bcl-2 のタンパク発現量の減少が認められた。すなわち、

以上、本論文は、ヒト子宮内膜癌細胞株 HEC-1A において GHRH、GHRH レセプターSV1 の mRNA の発現、および GHRH アンタゴニスト MZ-5-156 による p53 依存性のアポトーシス経路を介する直接的細胞増殖抑制効果を明らかにした。本研究は、ヒト癌細胞に対する GHRH アンタゴニストの細胞増殖抑制効果の作用メカニズムの解明に重要な貢献をなし、学位の授与に値するものと考えられる。