

福島県立医科大学 学術機関リポジトリ



Title	膀胱癌におけるリゾフォスファチジン酸受容体 1 の発現 解析と浸潤メカニズムの解明(内容・審査結果要旨)
Author(s)	片岡, 政雄
Citation	
Issue Date	2015-09-28
URL	http://ir.fmu.ac.jp/dspace/handle/123456789/482
Rights	Fulltext: Published version is "J Urol. 2015 Jul;194(1):238-44. doi: 10.1016/j.juro.2014.12.028. © 2015 American Urological Association Education and Research, Inc.".
DOI	
Text Version	ETD

This document is downloaded at: 2024-04-10T08:06:05Z

論文内容要旨

氏名	片岡 政雄
学位論文題名	膀胱癌におけるリゾフォスファチジン酸受容体 1 の発現解析と 浸潤メカニズムの解明
【背景と目的】新規抗癌剤が使用可能となった現在も、浸潤性膀胱癌は難治性の疾患である。そのため、進展メカニズムの解明や、新規治療薬の開発が求められている。近年、細胞機能制御に関わる様々な G 蛋白質共役型受容体 (GPCRs) が注目されており、薬物治療の標的分子としても重要な役割を果たしている。リゾフォスファチジン酸 (LPA) は GPCRs を受容体とする生理活性物質の一つであり、細胞の運動能に影響を与えている。そこで我々は LPA 受容体に着目し、膀胱癌における発現機能解析を行った。	
【方法】手術により得られた膀胱癌組織を用いた免疫組織化学染色と定量的 real time PCR により LPA 受容体サブタイプの発現解析を行った。また、ヒト膀胱癌細胞株 T24 を用いて、Matrigel invasion assay、Proliferation assay を行い浸潤能と増殖能を解析した。LPA の下流のシグナル伝達について、ROCK1、ROCK2 蛋白発現とミオシン軽鎖 (MLC) やミオシン脱リン酸化酵素サブユニット (MYPT1) のリン酸化を western blot にて検討した。さらに、LPA による細胞形態変化を検討するために細胞蛍光染色を行った。	
【結果】免疫組織化学染色によると筋層浸潤性膀胱癌 (MIBC) においては LPA 受容体サブタイプのうち LPA 受容体 1 (LPA1) の高発現が確認された。定量的 real time PCR においても、MIBC では筋層非浸潤性膀胱癌 (NMIBC) に比べ有意に LPA1 の発現が亢進していた ($p<0.05$)。LPA1 陽性群は陰性群に比べて有意差をもって生存率が低かった ($p<0.05$)。ヒト膀胱癌細胞株 T24 を用いた検討では、生理的尿中濃度の LPA $10^{-7}M$ にて有意に浸潤能が亢進し ($p<0.05$)、LPA1 knock down、または LPA1 阻害剤により浸潤能は抑制された ($p<0.05$)。LPA の投与により ROCK1、ROCK2 の発現は亢進し ($p<0.05$)、MLC、MYPT1 のリン酸化も亢進していた ($p<0.01$)。LPA で刺激された T24 膀胱癌細胞は、lamellipodia の形成や細胞の円形化が確認されたが、LPA1 を knockdown または LPA1 阻害剤投与により細胞形態変化は抑制された。	
【考察】筋層浸潤性膀胱癌では、LPA1 発現が亢進し、Rho/ROCK を介した MLC のリン酸化により細胞形態変化や lamellipodia 形成が誘導され、浸潤能が亢進している可能性が示唆された。LPA1 は、膀胱癌の進展リスク因子になり得ると考えられ、また、治療のターゲットとなり得る可能性も示唆された。	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめてこと。

論文審査審査結果報告書

平成 27 年 7 月 15 日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名 片岡 政雄

学位論文題名 Expression and function of LPA1 in bladder cancer.

膀胱癌におけるリゾフォスファチジン酸受容体 1 の発現と浸潤メカニズムの解析

リゾフォスファチジン酸 (LPA) は細胞増殖や浸潤などに関与する生理活性物質である。膀胱癌における LPA 受容体の発現と浸潤能との関連性について患者組織検体を用いて解析した。その結果、筋層浸潤性膀胱癌では筋層非浸潤性膀胱癌に比して LPA 受容体 1 (LPA1) mRNA 発現が有意に高いこと、浸潤細胞においても LPA1 タンパク質の発現が高頻度に観察されること、LPA1 陽性群は陰性群に比して有意に生存率が低いこと、を明らかにした。また、ヒト膀胱癌由来細胞株 T24 を用いて、実際に LPA1 が細胞浸潤や Rho kinase 1 発現、ラメリポディア形成に関与することを示した。以上の結果より、LPA とその受容体が膀胱癌細胞の浸潤能の亢進や予後と密接に関連することを明らかにした。さらに、膀胱癌において、LPA1 発現が進展リスク因子となり得ることや、さらに LPA1 を標的とした新しい膀胱癌治療法の可能性を提案している。

申請者から提出された「学位論文、参考論文等」および平成 27 年 7 月 15 日に行われた学位論文審査会での口頭発表について、3 名の審査委員にて総合的に検討を行なったところ、申請者の論文は学位を授与するに値すると判定したので報告する。

論文審査委員

主査 本間 好

副査 福島 俊彦

副査 渡邊 尚文