

## 論文の内容の要旨

氏名：栞 木 美寿紀

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ヒト悪性黒色腫における  $\text{H}_2\text{O}_2$  による細胞内スーパーオキシド産生を介した細胞死の増強効果の研究

背景：悪性黒色腫（メラノーマ）はメラノサイト由来の悪性腫瘍であり、リンパ節や遠隔転移を起こした症例は化学療法や放射線療法などにも治療抵抗性である。Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) は Tumor necrosis factor (TNF) superfamily のひとつで death receptors に結合することで癌細胞に選択的に細胞死を誘導するが、メラノーマをはじめとするいくつかの悪性腫瘍は TRAIL に抵抗性である。TRAIL による細胞死誘導には、細胞内活性酸素種 (ROS)、特に過酸化水素 ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) が関与するという報告がある一方、 $\text{H}_2\text{O}_2$  は細胞保護的に働くという報告もあり、そのアポトーシスにおける役割は明らかとなっていない。

目的：本研究では、 $\text{H}_2\text{O}_2$  のメラノーマ細胞の細胞死における役割とその作用機序を検討した。

結論： $\text{H}_2\text{O}_2$  添加は、細胞内スーパーオキシド ( $\text{O}_2^-$ ) の産生を介して、TRAIL 抵抗性ヒトメラノーマ細胞の細胞死を誘導した。 $\text{H}_2\text{O}_2$  はその濃度によって異なる経路による細胞死を誘導した。すなわち、低濃度 ( $\leq 30\mu\text{M}$ ) の  $\text{H}_2\text{O}_2$  は caspase 依存性のアポトーシスを誘導し、高濃度 ( $\geq 100\mu\text{M}$ ) では caspase 非依存的細胞死を誘導した。 $\text{H}_2\text{O}_2$  誘導性アポトーシスにはミトコンドリア膜電位の脱分極の増加と、caspase-3/7 の活性化、caspase-12 や X-box-binding protein-1 (XBP-1) の活性化にみられる小胞体ストレス反応の増加が関与していた。さらに、 $\text{H}_2\text{O}_2$  添加により細胞内とミトコンドリア内に  $\text{O}_2^-$  産生が誘導されたが、TRAIL では誘導されなかった。この  $\text{O}_2^-$  産生を阻害するとアポトーシスならびに、XBP-1 と caspase-12 の活性化が抑制された。これに対して、ヒト正常上皮由来メラノサイトでは  $\text{H}_2\text{O}_2$  添加は  $\text{O}_2^-$  産生やアポトーシスを誘導しなかった。

結語：TRAIL 抵抗性メラノーマ細胞において  $\text{H}_2\text{O}_2$  添加は細胞内  $\text{O}_2^-$  産生を介した細胞死を誘導することを明らかにした。メラノーマ細胞は正常ヒト上皮メラノサイト細胞よりもこのような酸化的細胞死に感受性が高く、 $\text{H}_2\text{O}_2$  などの  $\text{O}_2^-$  産生物質は TRAIL 抵抗性のメラノーマの治療において有効である可能性が示唆された。