

論文審査の結果の要旨

氏名： 梶 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 H_2O_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

審査委員：（主査） 教授 照 井 正

（副査） 教授 増 田 しのぶ 教授 逸 見 明 博

教授 杉 谷 雅 彦

悪性黒色腫（メラノーマ）は皮膚悪性腫瘍の代表的な疾患の1つである。メラノーマがリンパ節転移や遠隔臓器への転移を起こすと化学療法や放射線療法などに治療抵抗性であり生命予後は著しく低下するため、新規の治療法の開発が望まれてきた。最近の基礎研究により、tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) は多くの癌細胞において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 に抵抗性であることが報告されている。また、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 (H_2O_2) が関与するという報告があるが、そのアポトーシスにおける役割は明らかにされていない。本学位論文の目的は、ROS の1つである H_2O_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明らかにすることである。

実験の結果、TRAIL 抵抗性メラノーマ細胞において H_2O_2 添加は細胞内ミトコンドリアで産生されるスーパーオキシド(O_2^-)を介したアポトーシスを誘導することが明らかにされた。さらに、このアポトーシス誘導には、各種 caspase 阻害薬を使った実験などによって、小胞体ストレスを介した caspase-12 活性化が関与すること、また、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いことが明らかにされた。 H_2O_2 などの O_2^- 産生物質はメラノーマ細胞の細胞死を誘導し、それには ROS が重要な役割を果たすことを示した実験である。

本研究は十分に計画され、適切な研究方法を用いて研究の目的を達成されており、学術的および臨床的意義が高い。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

平成26年2月19日