

論文の内容の要旨

氏名：伊藤友久

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：低温大気圧プラズマによる癌細胞障害性オートファジーの誘導

背景：骨肉腫や悪性黒色腫は複数の抗癌剤に対して高い耐性を示す、代表的な治療抵抗性腫瘍である。低温大気圧プラズマは腫瘍細胞を死滅させる一方、正常細胞に対しては影響が非常に少ないという高い腫瘍選択性を持つことから、有望な癌治療ツールとして注目されている。私の所属研究室では細胞培養液に低温大気圧プラズマを照射した cold plasma-stimulated medium (PSM) の抗腫瘍効果を利用した新規な治療法の開発を進めている。以前の報告では、PSM によるヒト悪性黒色腫 (MM) ならびに骨肉腫 (OS) の細胞死が、それまでに他の細胞種で報告されていたようなカスパーゼ依存性の典型的なアポトーシスとは異なることを明らかにしている。今回はその他の細胞死形態として、オートファジーに注目した。オートファジーはストレス負荷や低栄養などの細胞増殖に好ましくない状態に対して、細胞内の恒常性を維持するために働く生理的過程であるが、条件によっては、これを介する細胞死が誘発されること、逆にオートファジーはアポトーシスを負に制御しており、種々の癌の薬剤抵抗性に関与することなどが明らかになってきた。そこで我々は、PSM による細胞死とオートファジーの関連性を解明するために研究を行った。また、同じく腫瘍選択性が高く、アポトーシス細胞死の誘導物質として注目されている Tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis inducing ligand (TRAIL; 腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘発リガンド) の抗腫瘍効果におけるオートファジーの関連性についても、併せて検討を行った。

目的： PSM の抗腫瘍効果にオートファジーが関与するかどうかを明らかにする。

対象と方法： PSM 刺激したヒト骨肉腫、ヒト悪性黒色腫細胞株を用いて、蛍光顕微鏡によるオートファゴソーム観察、WST-8 法による細胞生存率測定、ウエスタンブロッティングによるオートファジー関連分子の発現解析を行った。また、TRAIL の作用を併せて検討した。

結果： PSM は細胞傷害性オートファジーを特異的に誘導することで、TRAIL 抵抗性の MM や OS 細胞に対して強い抗腫瘍作用を示すことを明らかにした。さらに、この癌細胞傷害性オートファジーではミトファジーの過剰活性化が重要な役割を果たすことが示唆された。また、PSM は細胞種または増殖条件によってオートファジー細胞死と非アポトーシス非オートファジー細胞死の両方を惹起すると考えられた。一方、TRAIL は癌細胞において細胞保護的オートファジーを選択的に誘発するため、それが抵抗性の一因となっていることが示唆された。

結語：本研究により PSM が特異的に細胞傷害性オートファジーを MM 並びに OS 細胞に誘発することで、抗腫瘍効果を示すことが示唆された。