

論文の内容の要旨

氏名：吉 村 相 大

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：悪性神経膠腫における TRAIL と INF- β の併用による抗腫瘍効果の検討

TRAIL は細胞膜の特異的受容体への結合を介してアポトーシス誘導シグナルを細胞内に伝達するサイトカインである。TRAIL は腫瘍細胞に比較的特異的に作用するため、抗腫瘍薬としての臨床応用が期待されている。しかし、TRAIL によるアポトーシスの誘導に抵抗性を示す腫瘍も存在し、悪性神経膠腫はその一つである。こうした抵抗性に関し様々な検討がなされており、他剤との併用により TRAIL の抗腫瘍効果を増強させ得たという報告が散見される。

INF- β は抗ウイルス作用を持つサイトカインで、免疫賦活作用や抗血管新生作用に加え、増殖抑制やアポトーシスの誘導による抗腫瘍効果を有する。

これまでに TRAIL と INF- β の併用による悪性神経膠腫に対する抗腫瘍効果を検討した報告はない。そこで、悪性神経膠腫細胞株に対する TRAIL と INF- β の抗腫瘍効果について検討した。

7 種類の悪性神経膠腫細胞株（A-172、AM-38、T-98G、U-87MG、U-138MG、U-251MG、YH-13）を用いて、細胞増殖抑制実験を行った。TRAIL 単剤、INF- β 単剤ともに濃度依存的な細胞増殖抑制効果を示した。また、TRAIL、INF- β 併用では TRAIL 単剤と比較し、A-172、AM-38、T-98G、U-138MG、U-251MG において有意に細胞増殖抑制効果の増強を認めた。

U-138MG を用いた FACS による解析では、TRAIL、INF- β 併用群において Annexin V と PI の両者に染まる細胞の割合が増加しており、アポトーシス誘導が増強することが示唆された。このことは併用群において、Western blotting により cleaved caspase 3、cleaved caspase 8 が検出されたことにより裏付けられた。

一方、TRAIL と INF- β の併用によりアポトーシス誘導が増強されるメカニズムを調べるため、アポトーシス関連遺伝子（DR4、DR5、c-FLIP、p53、Bax）の発現を qRT real-time PCR で定量した。その結果、INF- β を加えることにより DR5、Fas、p53 の発現亢進を認めた。さらに、DR5 阻害抗体を用いた細胞増殖実験を行った。TRAIL と INF- β 併用による細胞増殖抑制効果は、DR5 阻害抗体の濃度依存的に有意に減弱した。このことから悪性神経膠腫細胞株における TRAIL、INF- β 併用によるアポトーシス誘導効果において、DR5 が重要な役割を果たしていると考えられた。