

論文審査の結果の要旨

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 IFN- β の併用による抗腫瘍効果の検討

審査委員：（主 査） 教授 木 下 浩 作

（副 査） 教授 内 山 真 教授 早 川 智

教授 國 分 眞一郎

悪性神経膠腫は、手術や放射線療法の効果も限定的であるため治療成績の改善には化学療法の発展が必要不可欠である。これまでに Tumor necrosis factor (TNF) related apoptosis inducing ligand (TRAIL) と IFN- β の併用による抗腫瘍効果を検討した報告はない。TRAIL は、腫瘍細胞に比較的特異的にアポトーシスを誘導するが、悪性神経膠腫は、TRAIL 抵抗性であることが知られている。本論文は、抗腫瘍効果を増強させる IFN- β に着目し、悪性神経膠腫細胞株に対する TRAIL と IFN- β 併用による抗腫瘍効果について検討した独創性のある研究である。

対象・方法：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、TRAIL 単剤、IFN- β 単剤、TRAIL と IFN- β の併用による細胞増殖抑制実験を行った。アポトーシスもしくはネクローシスに陥っている細胞は、Annexin V と propidium iodide (PI) の両者に染色される。悪性神経膠腫細胞株における、薬剤投与によるアポトーシスの誘導を評価するため細胞株における Annexin V と PI の染色性を測定した。さらにアポトーシスの関連因子である Caspase 3、Caspase 8、Caspase 9 および death receptor (DR) 4、DR5、Fas、c-FLIP、p53、Bax の mRNA 発現を評価し、DR5 阻害抗体を用いた細胞増殖実験を行った。

結果：7種類全ての悪性神経膠腫細胞株において、TRAIL、IFN- β とともに濃度依存的な細胞増殖抑制効果を認めた。TRAIL 0~1,000 ng/mL に IFN- β 10 IU/mL を併用することにより、A-172、AM-38、T-98G、U-138MG、U-251MG において TRAIL 単剤と比較し、細胞増殖抑制効果を認めた。アポトーシス誘導の評価では、TRAIL と IFN- β の併用によって細胞増殖抑制効果の増強を認め、Annexin V および PI に陽性細胞の割合は有意に増加した。Caspase 活性の評価では、TRAIL、IFN- β 併用において、Caspase 3、Caspase 8 の切断が見られた。IFN- β による TRAIL 誘導アポトーシス関連遺伝子の変化として、p53、Fas、DR5 の有意な発現亢進を認めた。DR5 阻害抗体を用いた細胞増殖実験では、濃度依存的に有意に TRAIL、IFN- β 併用による抗腫瘍効果を減弱させた。

考察・結語：悪性神経膠腫細胞株における TRAIL、IFN- β 併用によりアポトーシス誘導効果を認める。本効果は、IFN- β が DR5 の発現を亢進させ、悪性神経膠腫細胞株において TRAIL 誘導アポトーシスを増強させることが示唆され、TRAIL と IFN- β の併用は悪性神経膠腫に対する新たな治療戦略になり得ると考えられ、臨床的に極めて価値のある論文である。

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る。

以 上

平成 31 年 2 月 27 日