

論文の内容の要旨

氏名：小野江 明日香

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：メラノーマ細胞の TRAIL 感受性制御におけるオートファジーの役割の研究

背景： Tumor necrosis factor (TNF)-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) は、腫瘍特異的にアポトーシスを誘導することから、次世代の抗腫瘍薬として期待されている。しかし、ヒトメラノーマ (Malignant melanoma: MM) は TRAIL に抵抗性を示すため、抗腫瘍薬として用いるためには腫瘍細胞を TRAIL 感受性にする必要がある。オートファジーは細胞質内のタンパク質や、損傷した細胞小器官を分解する基本的な異化のプロセスであり、腫瘍細胞の生存や、TRAIL を含む様々な抗腫瘍薬への抵抗性に関与している。MM 細胞の TRAIL 誘導細胞死は、オートファジー阻害薬の併用により増加すること、ミトコンドリア内 Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{mit}}$) を増加させても減少させてもミトコンドリアの形態異常の程度が強まり、誘導される細胞死は増加することが報告されている。このことから、オートファジー阻害薬による TRAIL 感受性の亢進には、ミトコンドリアの形態や $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{mit}}$ の変化が関係していると推察されるが、詳細については解明されていない。

目的： MM 細胞では、①TRAIL 誘導細胞死はオートファジー阻害薬で増強されることを示す。その際、②ミトコンドリアの形態変化、③ Ca^{2+} 動態の変化、におけるオートファジーの役割を明らかにする。

対象と方法： MM 細胞を用いて、TRAIL により誘導されるオートファジーの程度、TRAIL とオートファジー阻害薬を併用した際の細胞生存率、ミトコンドリアの形態変化と Ca^{2+} 動態について解析した。

結果： MM 細胞では恒常的にオートファジーが誘導されており、TRAIL は MM 細胞のオートファジーを増強した。オートファジー阻害薬は MM 細胞の TRAIL 感受性を増強した。細胞イメージングでは、TRAIL、オートファジー阻害薬である 3-methyladenin (3-MA) は、それぞれ単独、併用で、MM 細胞のミトコンドリアの形態変化を起こした。また、TRAIL とオートファジー阻害薬は単独で MM 細胞の $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{mit}}$ を増加させ、併用すると減少させた。また、MM 細胞では、TRAIL、3-MA はストア作動性 Ca^{2+} 流入 (SOCE) を減少させた。しかし、正常線維芽細胞ではこれらの反応は乏しかった。

結語： オートファジー阻害薬は MM 細胞の TRAIL 感受性を増強した。この現象にミトコンドリアの形態変化や Ca^{2+} 動態が関与している可能性がある。TRAIL とオートファジー阻害薬の併用は、MM の治療に有望なアプローチとなる可能性がある。