

## 論文の内容の要旨

氏名：小 澤 祥 成

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 is highly expressed in glioma stem cells

（神経膠腫幹細胞における indoleamine 2,3-dioxygenase 1 の発現の検討）

【背景】最近の研究で、膠芽腫は indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) を強く発現することにより、抗腫瘍免疫を回避していることが明らかになった。IDO1 はトリプトファン代謝に関わる酵素であり、IDO1 の発現が膠芽腫の悪性度に関与しているという報告もある。このため IDO1 は膠芽腫の新たな治療標的として注目されている。また、神経膠腫幹細胞も膠芽腫の悪性度と関連していることが示されているが、神経膠腫幹細胞と IDO1 の関係についての報告はまだない。そこで私は、神経膠腫幹細胞の抗腫瘍免疫システムを標的とした膠芽腫の新たな治療法開発に向けて、神経膠腫幹細胞における IDO1 の発現を検討した。

【方法】本研究ではヒト膠芽腫細胞株 (U-138MG、U-251MG)、及び患者由来の神経膠腫幹細胞モデル細胞株 (0125-GSC、0222-GSC) を使用した。また、U-138MG 及び U-251MG を無血清培地で培養することで神経膠腫幹細胞のモデル細胞株 Rev-U-138MG、Rev-U-251MG を新たに樹立した。さらに 0125-GSC 及び 0222-GSC を血清培地で培養することで、分化した膠芽腫細胞株 0125-DGC、0222-DGC を樹立して使用した。各細胞株で sphere 形成能の評価、幹細胞マーカーと IDO1 の messenger RNA (mRNA) および蛋白の発現を RT-PCR 法及び Western blotting 法により解析した。次に神経膠腫幹細胞株に interferon-beta (IFN- $\beta$ ) を投与し、その効果を検討した。【結果】ヒト膠芽腫細胞株は無血清培地で培養することで浮遊細胞塊を形成した。反対に、患者由来の神経膠腫幹細胞株を血清培地で培養すると、浮遊細胞塊が解消され接着した。各細胞株について幹細胞マーカー (Nanog, Nestin, sex determining region Y-box2 (Sox2)、octamer-binding transcription factor4 (Oct4))、及び IDO1 の蛋白と mRNA の発現を解析したところ、Rev-U-138MG、Rev-U-251MG は U-138MG、U-251MG と比較して幹細胞マーカーを強く発現していた。また、0125-DGC、0222-DGC は 0125-GSC、0222-GSC と比較して幹細胞マーカーの発現が減弱した。さらに、Rev-U-138MG、Rev-U-251MG、0125-GSC、0222-GSC における IDO1 の発現は U-138MG、U-251MG、0125-DGC、0222-DGC と比較して増強していた。IFN- $\beta$  添加群では幹細胞マーカーの発現の減弱は見られたが、IDO1 の発現は増強した。【結論】神経膠腫幹細胞株では分化した膠芽腫細胞株と比較して IDO1 が強く発現していた。神経膠腫幹細胞は抗腫瘍免疫抑制による治療抵抗性に関与する IDO1 をより強く発現することが明らかとなり、IDO1 が膠芽腫に対する新たな治療標的になり得ることが示唆された。IFN- $\beta$  の添加で未分化性の再獲得が抑制されたが、IDO1 の発現は増強された。IFN- $\beta$  が IDO1 の発現を増強することが知られているが、今回はこれらの影響が強く現れた可能性が考えられた。