

## 論文審査の結果の要旨

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)

審査委員：(主査) 教授 松本太郎

(副査) 教授 三木敏生 教授 浅井 聡

教授 中嶋秀人

膠芽腫は極めて予後不良の原発性脳腫瘍であり、根治を目指した病態解明と新規治療法の開発が求められている。近年、膠芽腫の治療抵抗性の原因として、放射線や抗がん剤に抵抗性を示すがん幹細胞（神経膠腫幹細胞）の存在が明らかになっており、新たな治療標的として注目されている。トリプトファン代謝における限速酵素である indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1)は、種々のがんにおいて抗腫瘍免疫の逃避に関与していることが知られているが、神経膠腫幹細胞における IDO1 発現に関する報告は未だなされていない。本研究は膠芽腫細胞株や神経膠腫幹細胞株を用いて脱分化や神経分化を誘導し、分化度の異なる各細胞の IDO1 発現を比較解析した。2種類の膠芽腫細胞株(U-138MG, U-251MG)と、これらが無血清培地で培養し神経膠腫幹細胞の形質を獲得した細胞株(Rev-U-138MG, Rev-U-251MG)、及び2種類の神経膠腫幹細胞株(0125-GSC, 0222-GSC)と、これらを神経分化誘導培地で培養し膠芽腫細胞の形質を獲得した細胞株(0125-DGC, 0222-DGC)を用いて、IDO1 の発現レベルを RT-PCR 法やウェスタンブロット法で比較解析を行った。また各細胞株に対する interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ )刺激による IDO-1 の発現変化を検討した。その結果、膠芽腫細胞株に比べ神経膠腫幹細胞の形質を獲得した細胞株では、IDO1 の発現が遺伝子レベル、タンパク質レベルで有意に増強していた。同様に、神経膠腫幹細胞株に比べ膠芽腫細胞の形質を獲得した細胞株では、IDO1 の発現が有意に減弱していた。また IFN- $\beta$  刺激により神経膠腫幹細胞の幹細胞性は抑制されるにもかかわらず、IDO1 の発現が増加することが明らかになった。以上の結果より IDO1 は膠芽腫細胞の分化度に応じてその発現程度が変化し、分化度の低い神経膠腫幹細胞では分化度の高い膠芽腫細胞に比べて IDO1 発現が高まることが明らかになった。また IFN- $\beta$  は神経膠腫幹細胞に対して IDO1 発現促進作用を示すことが明らかになった。本研究は神経膠腫幹細胞における IDO1 発現やその調節因子を明らかにした初めての報告であり、これらの研究成果は、IDO1 を標的とした新たな膠芽腫治療法開発の道を開くものとして期待される。

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

令和 4 年 2 月 24 日