

論文審査の結果の要旨

氏名：榎 田 浩太郎

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：悪性黒色腫細胞に対する Temozolomide と Interferon- β 併用療法における抗腫瘍増強効果の検討

審査委員：(主査) 教授 内 山 真
(副査) 教授 木 下 浩 作 教授 藤 田 之 彦
教授 照 井 正

悪性黒色腫は、神経提細胞由来のメラノサイトから発生する悪性度の高い腫瘍である。臨床において、免疫学的治療・化学療法・放射線治療、またはこれらを組み合わせた集学的治療法が行われているが、進行期における治療成績は未だ不良である。

本研究においては、悪性黒色腫と同様に発生学的に神経提細胞由来である悪性神経膠腫に使われる Temozolomide (TMZ) の悪性黒色腫細胞への抗腫瘍効果および TMZ と IFN- β の併用投与による増強効果を、flow cytometry による細胞周期の観察、アポトーシスの解析、Western blotting および qRT-PCR 法による細胞周期・アポトーシス・オートファジー関連蛋白を用いて検討した。

その結果、TMZ は悪性黒色腫細胞株に対し細胞増殖抑制効果を示し、さらに IFN- β を併用投与することで、有意な増殖抑制効果の増強が得られることがわかった。OG-BG 投与により MGMT 発現を阻害した場合、A375 細胞では、TMZ の抗腫瘍効果が増強することがあきらかになった。Flow cytometry を用いることで、TMZ および IFN- β の併用投与は、TMZ 単剤よりもアポトーシスを強く引き起こすことがわかった。Western blotting によるアポトーシス関連タンパクの解析では、TMZ 単剤、TMZ と IFN- β の併用投与で内因系・外因系アポトーシスの両者の活性化とオートファジー関連蛋白の誘導がみられ、さらに qRT-PCR 法では、TMZ と IFN- β の併用投与でアポトーシスに関連した mRNA の発現増強がみられた。

本論文は、目的の設定、方法論ともに適確かつ緻密に構成されており、よく練られた方法論によって、悪性黒色腫細胞株に対する TMZ および TMZ と IFN- β の併用投与時の細胞増殖抑制効果を in vitro で明らかにしたものである。学術的および臨床的意義は極めて高く、さらに今後の in vivo 研究に発展する可能性も高いと考えられる。

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

平成30年2月28日