

論文審査の結果の要旨

氏名：高 田 夏 彦

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ミトコンドリアカルシウムの変調による腫瘍細胞の TRAIL 感受性の増強

審査委員：（主 査） 教授 櫻 井 裕 幸

（副 査） 教授 高 山 忠 利 教授 浅 井 聰

教授 鈴 木 孝 浩

骨肉腫（Osteosarcoma (OS)）および悪性黒色腫（Malignant Melanoma (MM)）は、化学療法に耐性を示す腫瘍である。腫瘍壊死因子（Tumor Necrosis Factor (TNF)）関連アポトーシス誘導リガンド（TNF Related Apoptosis Inducing Ligands (TRAIL)）は、正常細胞に対する細胞傷害性は非常に弱いのにに対して、種々の悪性腫瘍細胞に対して強い細胞傷害性を示すため、有望な選択的抗悪性腫瘍剤として期待されている。TRAIL は、腫瘍細胞の細胞膜に発現する特異的受容体（DR-5、DR-4）への結合を介して細胞死を引き起こすと考えられている。OS や MM 細胞にもこの特異的受容体が発現しているにもかかわらず、これらの細胞は TRAIL に対しては耐性を示す。また、カルシウムイオン（Ca²⁺）が細胞増殖および細胞死を調整する役割を演じている点をふまえ、本研究では、TRAIL に耐性を示す OS と MM において、TRAIL 刺激による細胞内の Ca²⁺動態に対する TRAIL の影響、および TRAIL の耐性作用に Ca²⁺動態がどのように関与するかをヒト MM 細胞株とヒト OS 細胞株を用いて検討している。TRAIL 刺激により細胞質内およびミトコンドリア Ca²⁺濃度は増加する結果を示したうえで、細胞内の Ca²⁺を枯渇化した状態での TRAIL 刺激が細胞死誘導能を増強することを解明し、TRAIL による細胞死誘導能にはミトコンドリア Ca²⁺濃度が深く関与していることが結論として述べられている。本研究は OS や MM における TRAIL 耐性の機構を解明する上で有用な研究である。

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30年2月28日