

論文審査の結果の要旨

氏名：伊藤友久

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：低温大気圧プラズマによる癌細胞障害性オートファジーの誘導

審査委員：（主査） 教授 川名 敬
（副査） 教授 高橋 悟 教授 高山 忠利
教授 照井 正

本学位論文の研究は、低気圧プラズマを付加した培養液(PSM)が骨肉腫(OS)細胞株、悪性黒色腫(MM)細胞株に与える細胞毒性のメカニズムを解明した研究である。骨肉腫や悪性黒色腫は既存の抗がん剤に対して耐性を示すことが多く、新規の抗悪性腫瘍治療薬の開発が待たれる疾患である。伊藤氏は、この観点から新たな治療薬のシーズとして PSM に注目された。PSM はプラズマ付加によって特異な性質を有した培養液であり、腫瘍細胞への細胞傷害性を示す培養液として報告が散見される。PSM の効果は凍結保存しても損なわないことから臨床応用が期待される。しかし、PSM の抗腫瘍作用の機序については詳細な検討がこれまでなかった。そこで、本研究では、OS や MM 細胞を用いて *in vitro* 培養系への添加実験をベースに研究を組み立てられた。

複数の OS、MM 細胞株への PSM 添加において、腫瘍細胞のオートファジー、中でもミトファジーが観察され、その結果として腫瘍細胞が細胞死を誘導することを示した。この現象は正常細胞では起こらなかった。PSM の抗腫瘍作用は、濃度依存的であり、オートファジーの阻害剤によってこの作用がキャンセルされることを確認されている。これらの細胞死は、アポトーシスとは異なる機序で起こることも実験的に確認されている。ミトコンドリアでのオートファジー様変化を免疫染色で確認されている

以上の結果から、PSM による OS、MM 細胞への細胞傷害性はオートファジー（おそらくミトファジー）に因ることを実験的にクリアに証明された論文である。この知見は新規性があり、審査において高く評価された。PSM は、毒性が低いと考えられ、難治性腫瘍に対する新しい治療戦略として臨床応用が期待される。

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

平成30年2月28日