

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 樋上翔一郎

主論文 1編

The role of cIAP1 and XIAP in apoptosis induced by tumor necrosis factor alpha in esophageal squamous cell carcinoma cells.

Digestive diseases and sciences. 2017 Mar; 62(3). doi: 10.1007/s 10620-016-4430-9. [Epub 2017 Jan 3]

審査結果の要旨

腫瘍壊死因子(TNF)レセプターにおける一連のシグナル複合体の形成によって始まる TNF α シグナル伝達は、細胞生存と apoptosis という相反する結果につながる。また、apoptosis 阻害因子(IAP)ファミリーは、細胞の生存を調整する主要な因子の一つとして知られており、caspase への結合や NF- κ B や MAPK といった pro-survival なカスケードの活性化により apoptosis を制御しているとされている。cIAP1・cIAP2・XIAP・survivin は、IAP ファミリーの中でも代表的なもので、癌細胞の生存に重要な役割を果たしていると考えられている。多くの細胞において、TNF α 単独ではほとんど apoptosis が起こらないが、cycloheximide(CHX)存在下で TNF α を加えると apoptosis が起こることが知られている。以前申請者一同は、ヒト胃癌・大腸癌細胞株の TNF α ・CHX(TC)誘導性 apoptosis における IAP の役割について報告した。本研究の目的は、ヒト食道扁平上皮癌(ESCC)細胞株の TC 誘導性 apoptosis における IAP の役割を明らかにすることである。

申請者は、ESCC 細胞株の apoptosis 回避における IAP の役割について調べるため、5つの細胞株、TE2・5・9・13・KYSE170 に対して、まずフローサイトメトリーを用いた apoptosis assay を行った。CHX 存在下に TNF α で処理した際の apoptosis 率は細胞株間で差を認めた。次に、TNF α と CHX が apoptosis を制御するメカニズムを明らかにするため、Western Blotting を用いて IAP 発現強度を測定した。cIAP1 の発現は、共処理群で低下した。XIAP の発現は、CHX 単独群で低下し、共処理群でさらに低下した。survivin の発現は、CHX 単独群で低下し、共処理群では低下は同程度であった。cIAP1 と XIAP の発現低下の程度は、TNF α と CHX による apoptosis 率と相関していた。さらに、TC 誘導性 apoptosis は、z-VAD-fmk(caspase 阻害剤)や epoxomicin(proteasome 阻害剤)との共処理で強く抑制され、TNF α ・CHX 共処理による cIAP1・XIAP・survivin 発現低下は、z-VAD-fmk では抑制されなかったが、epoxomicin では抑制された。最後に、ESCC 細胞の TC 誘導性 apoptosis 回避における cIAP1 と XIAP の役割を明らかにするため、TE9 と KYSE170 細胞株に対し、cIAP1 と XIAP の siRNA を用いたノックダウン実験を行った。cIAP1-siRNA transfected cells と XIAP-siRNA transfected cells は、TNF α 単独の刺激により apoptosis を示した。さらに、ダブルノックダウン細胞は相加的に apoptosis 率の上昇を示した。これらの結果から、ESCC 細胞の TC 誘導性 apoptosis 回避に IAP ファミリー(cIAP1・XIAP)の発現が不可欠であることが明らかとなった。

以上が本論文の要旨であるが、今後 IAP ファミリーの動態がより詳細に解明されることで、ESCC に対する革新的な治療法の確立につながる可能性があると考えられ、医学上価値ある研究と認める。

平成 29 年 4 月 20 日

審査委員 教授 奥田 司 ㊞

審査委員 教授 橋本直哉 ㊞

審査委員 教授 加藤 則人 ㊞