

論文内容要旨

しめい 氏名	やべ みちひろ 矢部 通弘
学位論文題名	腎細胞癌における Interferon (IFN)- α と Suppressor of cytokine signaling (SOCS) 3 による Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) 受容体発現制御メカニズム
<p>進行性腎細胞癌における治療は VEGF 等を標的とした分子標的薬が主流となっているが、これらの薬剤のみでは完全寛解が得られる症例がほとんど無く、一定期間を経て進行してしまうことが報告されている。そのため本邦では従来から用いられてきた IFN-α を中心とした免疫療法が見直されてきているが、IFN-α 抵抗性を示す症例が多いのも事実である。</p> <p>IFN-α による抗腫瘍メカニズムの一つに NK 細胞の活性化が挙げられるが、活性化された NK 細胞による抗腫瘍作用に重要な役割を担っているのが TRAIL である。TRAIL は TNF ファミリーの一つで、腫瘍細胞に発現する TRAIL 受容体に作用することでアポトーシスを誘導する。本講座では腎細胞癌における IFN-α 抵抗性のメカニズムとして IL-6 によって発現される SOCS3 の関与について報告してきた。そこで、IFN-α と SOCS3、TRAIL の関係性から IFN-α 抵抗性腎細胞癌では TRAIL 感受性も低下しているのではないかと、SOCS3 は TRAIL 受容体の発現にも影響しているのではないかと仮説を立て、本研究を行った。</p> <p>SOCS3 が高発現している腎癌細胞株 786-O において SOCS3 siRNA を導入したところ、IFN 刺激時の SOCS3 発現が抑制され細胞増殖試験でも TRAIL に対する感受性が回復した。逆に TRAIL 感受性の腎癌細胞株 ACHN に SOCS3 を強制発現させると、TRAIL に対し抵抗性を獲得した。TRAIL 受容体に着目すると、IFN 刺激によって DR4 の mRNA は高発現するが、蛋白レベルでは SOCS3 によって down-regulate されることが示された。これらのことは、SOCS3 が TRAIL 受容体の発現を制御し、TRAIL 感受性を左右する因子の一つであることを証明する結果であった。</p> <p>抗 IL-6 抗体受容体 Tocilizumab を用いての検証においては、Tocilizumab 単独ではコントロールと比較して DR4 発現に差はなく TRAIL の投与による腫瘍増殖抑制効果は得られなかったが、IFN-α を併用した場合には DR4 発現が亢進し、TRAIL による強い腫瘍増殖抑制効果が得られた。また、IFN-α 刺激で発現した DR4 はコントロール群や Tocilizumab 単独群と比較すると発現が亢進しており、SOCS3 を抑制せずとも IFN-α と TRAIL の併用によって抗腫瘍効果が得られた。これらの結果から、TRAIL 感受性の回復には SOCS3 抑制だけでは不十分であり、IFN-α 刺激による DR4 発現が必要であることが示唆された。</p>	

学位論文審査結果報告書

平成29年 1月18日

大学院医学研究科長様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏 名 矢部 通弘

学位論文題名 腎細胞癌における Interferon (IFN)- α と Suppressor of cytokine signaling (SOCS) 3 による Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) 受容体発現制御メカニズム

進行腎細胞癌の治療法は IFN- α を基本とし、VEGF 等を標的とした分子標的治療が中心となっているが、IFN- α 抵抗性を示す症例が多く、問題となっている。本研究では IFN- α 抵抗性のメカニズムを解明するため、SOCS3 の発現を調節し、細胞実験、およびマウス皮下移植モデル実験で検討した。その結果、TRAIL 受容体の発現に IFN- α と SOCS3 が関与していることが示され、SOCS3 の抑制は IFN- α 刺激による TRAIL 受容体発現を亢進させ、TRAIL 感受性を回復させることを明らかにした。また、SOCS3 の抑制だけでは TRAIL の作用を効果的に発揮させるには不十分であり、SOCS3 抑制に加えて IFN- α 刺激による TRAIL 受容体の発現が重要であることが推測された。このことから、今後の臨床応用として、IFN- α 、TRAIL 受容体アゴニスト (Mapatumumab)、IL-6 受容体抗体 (Tocilizumab) による 3 剤併用療法が進行性腎細胞癌治療における新たな治療法として提案された。

本研究は、これまでの研究をベースに、新たな知見を示すものでオリジナリテ

ィーがあり、博士論文に値すると考える。今後の TRAIL 発現制御メカニズムの分子レベルでの解明と臨床応用が期待される。

論文審査委員	主査	丸橋 繁
	副査	大竹 徹
	副査	荻谷 慶喜