

氏名	小池和子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4153 号
学位授与の日付	平成18年12月31日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Combination of 5-FU and IFN α enhances IFN signaling pathway and caspase-8 activity, resulting in marked apoptosis in hepatoma cell lines (肝癌細胞株において5-FUとIFN α の併用はIFNシグナル伝達とカスパーゼ8活性を増強し、アポトーシスを強力に誘導する)
論文審査委員	教授 許南浩 教授 松川昭博 助教授 池田正徳

学位論文内容の要旨

最近、5-Fluorouracil(5-FU)とインターフェロン(IFN)の併用療法が進行肝細胞癌の患者に有効であると報告されている。本研究では、肝癌細胞株においてIFN関連シグナル経路に対する5-FUの影響という観点からこの併用療法の分子メカニズムを検討した。5つの肝癌細胞株(Hep3B、Huh7、HLE、PLC/PRF/5、HepG2)を用いてIFN α と5-FUの存在・非存在下でアポトーシス誘導能を調べた。Hep3BはIFNと5-FU刺激により最もアポトーシスに陥った。IFN・5-FU併用下で、IFN情報伝達経路転写因子ISREは相乗的に活性化した。IFN単独または5-FU単独に比べIFN・5-FU併用下でcaspase-3、-9、特にcaspase-8活性は相乗的に亢進した。caspase-8、caspase-9、JNK、PI3K、p38MAPKの阻害剤を使った実験では、caspase-8の阻害がIFNと5-FUによるアポトーシスを抑制するのに最も効果的であることが判った。JAK1・ISGF3 γ 発現の阻害によりIFN・5-FU併用によるアポトーシス誘導及びcaspase-8活性化は抑制された。

以上の結果より、caspase-8は肝癌細胞株においてIFNと5-FU誘導アポトーシスを制御する最も重要な要素であることが明らかになった。

論文審査結果の要旨

最近、5-Fluorouracil(5FU)とインターフェロン(IFN)の併用療法が進行性肝がんにも有効であると報告されている。小池和子君は、その機構を解明するため、まず併用に対するアポトーシス感受性の高い肝がん細胞株を同定し、そのHep3B細胞を用いて、1) INF・5-FU併用でIFN情報伝達経路転写因子ISREが相乗的に活性化する、2) 併用により、caspase-3、-9の他、特にcaspase-8が活性化する、3) caspase-8阻害剤は併用によるアポトーシス誘導を効果的に抑制する、4) siRNAによりJAK1、ISGF3 γ 発現を抑制すると、INF・5-FU併用によるアポトーシスが低下すると同時にcaspase-8の活性化も抑制される、こと等を見出した。以上の結果から小池君は、caspase-8の活性化が肝がん細胞株におけるINF・5-FUによるアポトーシス誘導に主要な役割を果たすと結論した。予備審査委員会は、本研究が肝がんに対するINF・5-FU併用の作用機構を明らかにし、よりよい治療条件を確立する上で一定の意義を有すると判断した。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。