

氏名	安 岡 康 夫
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 3687号
学位授与の日付	平成14年3月25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 Tumor Necrosis Factor Alpha and Interferon Alpha Induces Apoptotic Cell Death through a <i>c-myc</i> -Dependent Pathway in p53 Mutant H226br Non-Small-Cell Lung Cancer Cell Line (p53野生型およびp53変異型非小細胞肺癌細胞株におけるIFN- α /TNF- α によるアポトーシス誘導効果と <i>c-myc</i> 発現に関する検討)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 谷本 光音 教授 阿部 康二

学位論文内容の要旨

TNF- α は IFN- α と併用すること(以下 TNF- α /IFN- α)により、様々な腫瘍細胞に対してその抗腫瘍効果が増強される。一方 p53 oncogene の変異は種々の腫瘍細胞において報告されており、変異型 p53 を有する細胞株は野生型 p53 を有する細胞株に比較すると、radiation、化学療法剤などの刺激に対して抵抗性を獲得する事が知られている。我々は、変異型 p53 及び野生型 p53 を有する肺非小細胞癌株に対してサイトカインによる、in vitro における抗腫瘍効果とアポトーシス誘導効果について検討し、TNF- α /IFN- α 併用投与群では、p53 変異型において、p53 野生型以上の抗腫瘍効果およびアポトーシス誘導効果が得られることを確認した。TNF- α /IFN- α によるアポトーシス誘導能は p53 非依存性に生じている可能性が示唆された。変異型 p53 細胞株において、p53 野生株に比して *c-myc* 蛋白の発現が高いことに注目し、変異型 p53 細胞株において、antisense *c-myc* で pretreat し、*c-myc* 蛋白の発現を抑制後、TNF- α /IFN- α で刺激したところ、抗腫瘍効果およびアポトーシス誘導効果が抑制された。以上から、TNF- α /IFN- α によるアポトーシス誘導効果は *c-myc* 依存性に発現されている可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は非小細胞肺癌細胞株を用いてTNF- α /INF- α 併用化学療法の効果とp53遺伝子変異の関係及び*c-myc*遺伝子発現との関連を検討したものである。p53遺伝子の変異型および正常型の非小細胞肺癌細胞株に対してTNF- α /INF- α を併用投与したところ、正常型に比して変異型細胞ではより顕著な抗腫瘍効果及びアポトーシス誘導効果が見られたため、TNF- α /INF- α によるアポトーシス誘導能はp53非依存的に起こることが示唆された。又、p53変異型細胞では正常型に比して*c-myc*蛋白質が高発現していたため、アンチセンスオリゴ*c-myc*を用いてこの発現を抑制したところ、TNF- α /INF- α による抗腫瘍効果及びアポトーシス誘導効果が抑制された。さらに、正常型細胞に*c-myc*蛋白質を過剰発現させた場合も同様の抑制が見られた。以上の事実から、TNF- α /INF- α による抗腫瘍効果及びアポトーシス誘導効果は*c-myc*依存性に調節されていることが示唆された。

以上のように、本研究はTNF- α /INF- α による抗腫瘍効果及びアポトーシス誘導効果がp53非依存的、*c-myc*依存的に起こることを初めて示したもので、サイトカインを用いた癌の化学療法の発展のために有用な情報を得たものであり、意義のある研究成果と認めた。

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。