

氏名	木 村 真 士
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3857号
学位授与の日付	平成15年6月30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	TNF combined with IFN- α accelerates NF- κ B-mediated apoptosis through enhancement of Fas expression in colon cancer cells (TNFとIFN- α の併用刺激は大腸癌細胞においてFasの発現の増強を介してNF- κ Bが誘導するアポトーシスを促進する)
論文審査委員	教授 岡田 茂 教授 西堀 正洋 教授 榎野 博史

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

我々は現在までに TNF と IFN- α の併用刺激（以下、TNF/IFN- α ）によりヒト大腸癌細胞 RPMI4788 の増殖が抑制されることを報告してきた。TNF は apoptosis の誘導と共に、anti-apoptosis に働く NF- κ B も活性化する。近年、TNF が誘導する NF- κ B の活性化を抑制することで抗腫瘍効果が増強されることも証明された。以上より、TNF/IFN- α は NF- κ B の活性化を抑制すると仮定し、apoptosis と NF- κ B の活性化の関係を検討した。RPMI4788 において、TNF/IFN- α は、TNF 単独刺激よりも強く NF- κ B を活性化した。NF- κ B decoy を用いて NF- κ B の活性化を阻害すると、TNF 単独刺激では cell viability が低下したが、TNF/IFN- α では逆に cell viability が増強された。TNF/IFN- α により caspase-3 活性は増強したが、NF- κ B の活性化を阻害された細胞では TNF/IFN- α でも caspase-3 活性は低下していた。一方、TNF/IFN- α により Fas の発現は増強されたが、NF- κ B の活性化を阻害された細胞では、TNF/IFN- α により Fas の発現は低下していた。また、cell viability と caspase-3 活性は TNF/IFN- α ならびに抗 FasL 抗体の併用刺激により低下した。以上より、TNF と IFN- α 間のクロストークにより活性化される NF- κ B は Fas の発現増強を介して誘導される新たな pro-apoptotic なシグナルであることが示唆された。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は、RPMI4788 大腸がん細胞株において、TNF/IFN- α 併用は、TNF 単独刺激よりも強く NF- κ B を活性化するにも拘わらず pro-apoptosis に働くことの機序として、TNF と IFN- α 間のクロストークにより活性化される NF- κ B は Fas の発現増強を介して pro-apoptotic なシグナルを発することを示したものであり、価値ある業績であると認める。

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。