

学位授与番号：甲 1 0 2 1 号

氏 名：小林 光

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 6 月 8 日

学位論文名：

Tumor-suppressive effects of natural-type interferon- $\beta$  through CXCL10 in melanoma

学位論文名（翻訳）：

(CXCL10 を介した天然型インターフェロン  $\beta$  の悪性黒色腫に対する腫瘍抑制効果)

学位審査委員長：教授 吉田清嗣教授

学位審査委員：教授 馬目佳信教授 教授 桑野和善教授

# 論 文 要 旨

論文提出者名	小林 光	指導教授名	中川 秀己
--------	------	-------	-------

Tumor-suppressive effects of natural-type interferon- $\beta$  through CXCL10 in melanoma

(CXCL10 を介した天然型インターフェロン  $\beta$  の悪性黒色腫に対する腫瘍抑制効果)

Hikaru Kobayashi, Yoshimasa Nobeyama, Hidemi Nakagawa,

Biochemical and Biophysical Research Communications, 2015, 464, P416~421

**【背景】**悪性黒色腫に対し、本邦では有効な治療として IFN- $\beta$  の局所投与が行われている。今回、リンパ行性転移に対する IFN- $\beta$  の抑制効果を鑑み、IFN- $\beta$  によりリンパ管内皮細胞から分泌される抗腫瘍物質を同定することを目的とした。

**【方法】**黒色腫細胞株に対する IFN- $\beta$ 、及び CXCL10 処理は、それぞれ終濃度 1,000 IU/ml, 50-250 ng/ml で施行した。発現は Agilent 社 Sure Print G3 Human GE 8 X 60K ver2.0 により網羅的に解析し、RT-PCR 法により確認した。タンパク発現は ELISA 法により解析した。IFN- $\beta$ 、及び CXCL10 に対する感受性は細胞増殖能測定により評価した。

**【結果】**IFN- $\beta$  処理したリンパ管内皮細胞が非処理細胞に比べ 40 倍以上発現が誘導される分泌蛋白をコードする遺伝子は 15 個あり、悪性黒色腫に対する影響の報告がある CXCL10 をさらに解析した。CXCL10 の発現は線維芽細胞に比べリンパ管内皮細胞で亢進していた。IFN- $\beta$  高感受性悪性黒色腫細胞株は低/中感受性株に比べ、IFN- $\beta$  により著明な CXCL10 の発現誘導がみられた。CXCL10 処理により IFN- $\beta$  高感受性株、低/中感受性株共に細胞増殖能、浸潤能が抑制された。IFN- $\beta$  処理により、IFN- $\beta$  高感受性株では CXCL10 受容体である CXCR3-B の発現が誘導、低/中感受性株では抑制された。

**【結論】**IFN- $\beta$  はリンパ管内皮細胞、及び腫瘍細胞由来の CXCL10 を介して悪性黒色腫に対し抗腫瘍効果を発現することが示唆された。

## 学位審査の結果の要旨

小林光氏の学位申請論文は主論文1編からなり、主論文は「Tumor-suppressive effects of natural-type interferon-beta through CXCL10 in melanoma」で2015年のBiochemical and Biophysical Research Communications誌に掲載された。以下、論文の要旨と審査委員会の審査結果を報告する。

悪性黒色腫の術後補助療法として局所投与が行われている天然型インターフェロンβ (IFN-β) の腫瘍抑制効果について、特にリンパ行性転移の抑制に効果があることから何らかの抗腫瘍物質が誘導されているという仮説に基づき、リンパ管内皮細胞を用いた網羅的発現解析を行った。IFN-β処理し40倍以上発現が誘導される分泌タンパク質としてCXCL10を同定した。CXCL10の発現は線維芽細胞に比べリンパ管内皮細胞で亢進していた。CXCL10処理により、悪性黒色腫細胞の増殖能及び浸潤能が有意に抑制された。またIFN-β処理によりCXCL10受容体であるCXCR3-Bの発現に有意な影響を及ぼした。以上の結果より、IFN-βはCXCL10を介して悪性黒色腫の抗腫瘍効果を発揮することが示唆された。

平成28年5月23日、馬目佳信教授、桑野和善教授ご臨席のもと、公開学位審査会を開催し、小林氏による研究概要の発表に続いて口頭試験を行った。

席上、

- マイクロアレイの結果から必ずしも一番高くないCXCL10を選んだ理由は何か？
- IFN-β処理で受容体CXCR3-Bの発現が下がる理由は？
- IFN-β処理による増殖抑制と浸潤抑制はメカニズムが異なるのではないか？
- IFN-βが所属リンパ節に高濃度に蓄積するのはなぜか？
- CXCL10処理での増殖能低下や浸潤能低下は受容体CXCR3-B依存的吗？
- p53に変異がある方が、IFN-βに対する感受性が高まるメカニズムは？
- In vivoの実験を行うことは難しいのか？
- どのような治療への応用に可能性が広がるのか？

など多くの質問があり、小林氏はこれまでの文献情報に加え最先端の周辺情報も交えながら的確に回答し、活発な議論がなされた。その後、馬目、桑野両教授と慎重に審議した結果、本論文は天然型インターフェロンβが悪性黒色腫の

リンパ行性転移抑制に効果を発揮する分子メカニズムについて、リンパ管内皮細胞に着目して責任分子の同定及び機能解析を遂行した独創的な研究であり、学位申請論文として十分価値があるものと認めた次第である。