

学位授与番号：甲 1115 号

氏 名：渡邊 淑識

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：令和 1 年 9 月 11 日

学位論文名：

**Role of interleukin-24 in the tumor-suppressive effects of interferon- $\beta$  on melanoma.**

(悪性黒色腫に対するインターフェロン  $\beta$  の腫瘍抑制効果におけるインターロイキン 24 の役割)

学位論文審査委員長：教授 岡部正隆

学位論文審査委員：教授 玉利真由美 教授 桑野和善

# 論文要旨

氏名	渡邊 淑識	指導教授名	朝比奈 昭彦
----	-------	-------	--------

## 主論文

Role of interleukin-24 in the tumor-suppressive effects of interferon- $\beta$  on melanoma (悪性黒色腫に対するインターフェロン $\beta$ の腫瘍抑制効果におけるインターロイキン24の役割)

Yoshinori Watanabe, Munenari Itoh, Hidemi Nakagawa, Akihiko Asahina, Yoshimasa Nobeyama, *Experimental Dermatology*. 2019 May 9. doi: 10.1111/exd.13955. [未出版]

## 要旨

### 【背景・目的】

悪性黒色腫に対し、その有益性から本邦では IFN- $\beta$  の局所投与が標準治療として行われている。今回、悪性黒色腫細胞に対する IFN- $\beta$  の直接的な細胞増殖抑制の臨床的効果を鑑み、IFN- $\beta$  により悪性黒色腫細胞から誘導される抗腫瘍物質を同定することを目的とした。

### 【方法】

IFN- $\beta$  処理は、終濃度 1,000 IU/ml で行った。Agilent 社製 Human Genomic Microarray 8×60 K Ver.2.0 により網羅的に発現を解析し、quantitative real-time reverse transcription-PCR 法により確認した。タンパク発現は enzyme-linked immunosorbent assay, ウェスタンブロット法により解析した。

### 【結果】

IFN- $\beta$  処理した IFN- $\beta$  感受性悪性黒色腫細胞が非処理細胞に比べ 5 倍以上発現が誘導され、かつ IFN- $\beta$  抵抗性細胞が非処理細胞に比べ 2 倍未満にとどまる遺伝子は 17 個あった。そのなかで、悪性黒色腫に対する影響の報告がある IL-24 をさらに解析した。IFN- $\beta$  感受性悪性黒色腫細胞株は抵抗性株に比べ、IFN- $\beta$  処理により著明な細胞外 IL-24 タンパクの発現が誘導されたが、細胞内 IL-24 タンパクの発現に有意な変動はなかった。IFN- $\beta$  処理により、IL-24 受容体である IL-22R1 の発現は IFN- $\beta$  の感受性に一致した。マウス由来リコンビナントヒト IL-24 はすべての悪性黒色腫細胞株を抑制しなかった。IL-24 の発現を抑制した IFN- $\beta$  感受性細胞では、IFN- $\beta$  の抗腫瘍効果が減弱した。

### 【結論】

悪性黒色腫に対する IFN- $\beta$  抗腫瘍効果に IL-24 が重要な役割を果たすことが明らかになった。

## 学位論文審査結果の要旨

渡邊氏の学位申請論文は、主論文1編からなり、主論文は「**Role of interleukin-24 in the tumor-suppressive effects of interferon- $\beta$  on melanoma**」という題名の英文論文で、中川秀己教授、朝比奈昭彦教授の指導のもとに作成され、2019年に**Experimental Dermatology**誌 (IF=2.868) に発表されました。テーシスの日本語での題名は「悪性黒色腫に対するインターフェロン $\beta$ の腫瘍抑制効果におけるインターロイキン24の役割」であります。以下、審査委員会の審査結果をご報告いたします。

去る令和元年7月29日、玉利真由美教授、桑野和善教授のご臨席のもと、公開学位審査会を開催し、渡邊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、

- ・ IL-24のヒトとマウスの構造の違い、翻訳後修飾の違いについて
- ・ IL-24中和抗体を用いて効果を確認していないのか？
- ・ 他のINF- $\beta$ 感受性腫瘍におけるIL-24の関与は報告されているのか？
- ・ p53の変異の有無とIL-24の効果の相関はないのか？
- ・ IL-24の抑制機序をどのように考えているのか？
- ・ スクリーニングで明らかになった他の遺伝子は調べていないのか？
- ・ 実験で使用した4つの細胞株の由来の患者さんは、INF- $\beta$ の治療を受けているのか？
- ・ INF- $\beta$ 感受性細胞株でアポトーシスが顕著でないものに対して細胞増殖は調べていないのか？

など多くの質問があったが、渡邊氏はいずれの質問に対しても、主論文に記載しなかった観察結果や過去の文献での記載を引用しながら回答した。

その後、玉利真由美教授、桑野和善教授と慎重に審議した結果、本研究は、インターフェロン $\beta$ による悪性黒色腫の治療効果の予測、そしてその分子メカニズムの解明に大きく寄与するものとして、学位申請論文として十分価値あるものと認めた次第である。尚、テーシスの中に修正すべき点があり、修正を指示した。7月30日に修正されたものが提出され、修正を確認したことを申し添える。