

氏 名 稲尾 瞳子  
学位の種類 博士 (医学)  
学位記番号 甲第365号  
学位授与年月日 平成24年3月21日  
審査委員 主査 教授 富岡 治明  
副査 教授 宮崎 康二  
副査 教授 熊倉 俊一

## 論文審査の結果の要旨

Adjuvant receptorを介するシグナルは、免疫応答の誘導において重要な役割を担っている。最近、種々のヒト癌細胞もadjuvant receptorを発現していることが報告されているが、癌細胞に発現するadjuvant receptorを標的とした癌治療についての研究は少ない。今回申請者は、adjuvant receptorであるToll-like receptor 3 (TLR 3)とmelanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5)のligandとして知られているpoly(I:C)を用いた乳癌治療の可能性について検討し、以下の成績を得ている。供試した3種のヒト乳癌細胞株(MCF-7、MDA-MB-231、BT-549)は、いずれもTLR3とMDA5を発現していた。*In vitro* 培養系において、poly(I:C)の添加では癌細胞のcell viabilityの低下を認めなかったが、poly(I:C)を細胞質内にtransfectした場合、すべての癌細胞でcell viabilityが濃度依存的に低下した。TLR3とMDA5をsiRNAを用いて選択的にknockdownした細胞の解析より、このpoly(I:C)の作用発現にはMDA5がpoly(I:C)のreceptorとして部分的に関与していることが示唆された。また、poly(I:C) transfectionによる癌細胞のcell viabilityの低下には、caspase依存性のapoptosisとc-Mycやcyclin D1の発現低下に起因するgrowth arrestが関与していた。さらに、MDA-MB-231を異種移植したヌードマウスにおいて、poly(I:C)を*in vivo*でtransfectすることにより癌の増殖が抑制された。申請者は、次に飢餓やストレス下で誘導されるautophagyの関与についても調べている。この検討では、autophagyはLC3 type-IIの発現とGFP/LC3 fociの形成を指標としてimmunoblot法とconfocal imagingで測定した。その結果、MCF-7細胞ではpoly(I:C) transfection後にautophagyの誘導が見られたが、他方、MDA-MB-231とBT-549細胞では恒常的な形でのautophagyが認められた。これに関連して、autophagy関連分子であるbeclin-1をsiRNAでknockdownした癌細胞では、poly(I:C) transfection後に誘導されるapoptosisが増強することが分かった。以上より、poly(I:C) transfectionは、免疫賦活と同時にヒト乳癌細胞に対して抗癌効果を発揮できること、また、その過程でautophagyがapoptosisに対して防御的に作用していることが明らかになった。以上の成績は、癌免疫の基礎領域のみならず臨床応用面でも有用な新知見であり、学位授与に値する。