

論文審査結果の要旨

論文提出者	(氏名) 安西寛真
論文審査委員	主査 池邊哲郎 印
	副査 日高真純 印
	副査 大野純 印
論文題目	IDO1-mediated Trp-kynurenine-AhR signal activation induces stemness and tumor dormancy in oral squamous cell carcinomas
<p>(論文審査結果の要旨)</p> <p>癌治療から生き残って残存する癌細胞は tumor-repopulating cells (TRCs)と呼ばれる。TRCsは幹細胞の性質をもち、癌免疫を回避して免疫性休眠状態 (immune-mediated dormancy) にあるが、再発や転移の原因となると考えられている。本研究では、口腔扁平上皮癌における TRCsの特徴を明らかにするために、アミノ酸のトリプトファン代謝に着目している。</p> <p>Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) はトリプトファンをキヌレニンに代謝する酵素であるが、舌癌患者の組織には IDO1 の発現が見られ、特に分化度の低い高悪性の癌細胞で発現が亢進していた。IDO1 高発現の腫瘍では同時に幹細胞マーカーLGR6 も高発現していた。そこで IDO1 の発現と幹細胞性との関係を調べるために培養口腔扁平上皮癌細胞 (HSC-4,SAS) を用いて実験をした。その結果、癌細胞に IFN-γを加えると、IDO1 の発現、キヌレニン産生、IDO1 の受容体である AhR の発現ならびに幹細胞マーカーの LGR6 と CD133 の発現が亢進することが、western blot と PCR にて明らかとなった。また、WST-8 アッセイと BrdU アッセイで IFN-γで処理した癌細胞は細胞周期が遅く増殖能が低下しており、そのような細胞は LGR6 と CD133 を発現していた。一方、上記の実験では 10ng/mL の IFN-γを用いたが、高濃度 200ng/mL の IFN-γを作用させると、癌細胞中のシグナル分子 STAT-1 のリン酸化が亢進し、細胞増殖が抑制されるが、アポトーシスには至らなかった。</p> <p>以上のことから、免疫細胞と口腔扁平上皮癌細胞との間の相互作用の場で、免疫細胞から分泌される IFN-γが癌細胞の IDO1 の発現を亢進させ、トリプトファンからキヌレニンを誘導し、キヌレニンとの結合によって核内に移動した AhR が、LGR6 と CD133 を誘導することによって、癌細胞は幹細胞性を獲得し細胞周期を遅くし、休眠状態となって TRCs の性質を獲得することが考えられた。口腔癌における薬物療法や免疫療法を考える上で、TRCs への対策の重要性を示唆する論文で、その実験手法と論理性が優れ、学位論文にふさわしいと判断した。</p>	