

(様式 13)

氏名(本籍) 松本 安吏 (富山県)
学位の種類 博士(歯学)
学位記番号 甲 第402号
学位授与日 2022年3月15日
学位授与の要件 博士の学位論文提出者(学位規程第11条第1項該当者)
学位論文題目 インターフェロン誘導性ケモカイン CXCL9, CXCL10, CXCL11 の
マウス扁平上皮癌細胞に対する抗腫瘍作用の違い
論文審査委員 (主査) 教授 山本 信治
(副査) 教授 大森 喜弘
(副査) 教授 竹島 浩
(副査) 教授 菊池 建太郎

論文内容の要旨

インターフェロン(interferon: IFN) 誘導性ケモカイン C-X-C motif ligand 9 (CXCL)、CXCL10、CXCL11 は抗腫瘍性ケモカインとして知られているが、腫瘍の発生母地の違いにより腫瘍の増殖、進展にも関与していることが報告されている。しかし口腔扁平上皮癌における IFN 誘導性ケモカインの役割については十分には明らかにされていない。そこで本研究では上記3種のケモカインの抗腫瘍作用の違いについて、マウス扁平上皮癌細胞株(SCCVII)にケモカイン発現ベクターを導入し、ケモカイン安定発現細胞株を作製した後、ヌードマウス背部へ移植し、その抗腫瘍効果について検討した。その結果、CXCL9、CXCL11 発現細胞では顕著な腫瘍増殖の抑制が認められたが、CXCL10 発現細胞では抑制作用は認められなかった。この抗腫瘍作用の違いについてNK細胞マーカーであるNK1.1 (CD161) および血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)の発現について免疫組織化学的染色を行い検討した。NK1.1はCXCL9、CXCL11 発現細胞で発現増強が認められたが、CXCL10 発現細胞ではわずかな発現しか認められなかった。一方、VEGFの発現は、CXCL9、CXCL11 発現細胞ではempty vector 導入細胞に比較し有意な減少を認めたが、CXCL10 発現細胞では逆に発現増加を認めた。この抗腫瘍作用の違いについてケモカインのペプチド鎖を切断する酵素であるdipeptidyl peptidase 4 (DPP4)の関与を検討するため、免疫組織化学染色を行ったところ、CXCL10 発現細胞では腫瘍組織の実質にDPP4の有意な発現が認められた。以上の結果から、CXCL9、CXCL11 発現細胞はNK細胞による細胞傷害作用、およびVEGF発現抑制による血管内皮細胞の増殖抑制作用により腫瘍の増殖、進展を抑制したものと考えられる。一方、CXCL10 発現細胞では、抗腫瘍作用が認められず、ケモカインのペプチド鎖を切断する酵素 DPP4 によるケモカイン活性が不活化されたものと考えられる。本研究結果は、IFN 誘導性ケモカインによる抗腫瘍作用は、ケモカイン自身の走化性作用、血管新生抑制作用だけでなく、腫瘍組織で発現しているケモカイン切断酵素の発現によっても影響を受けることを明らかにした。

論文審査および試験結果の要旨

本論文はインターフェロン誘導性ケモカイン CXCL9, CXCL10, CXCL11 のマウス扁平上皮癌細胞に対する抗腫瘍作用の違いについて検索した結果、IFN 誘導性ケモカイン CXCL9, CXCL10, CXCL11 の抗腫瘍作用には違いが認められ、その違いは、腫瘍組織に発現しているケモカインを切断する DPP4 の発現とその酵素に対するケモカインの感受性の違いに依存していることが示唆されたと結論づけており、临床上非常に有意義な情報を提供している。明海大学歯学部病態診断治療学講座口腔顎顔面外科学分野 大学院生、松本安吏に対する最終試験は、2022年12月8日、主査 山本信治教授、副査 大森喜弘教授、竹島浩教授、菊池建太郎教授により、主論文の内容に関し、口頭試問をもって実施された。また、語学試験は英語の文献読解力について筆記試験により実施した結果、いずれも合格と認め、よって申請者：松本 安吏は、博士(歯学)の学位を授与されるに値するものと判断した。