

審査の結果の要旨

氏名 田村 佑介

トリプルネガティブ乳がんは、網羅的遺伝子発現プロファイルに基づく乳がんの分類に基づく臨床分類上、予後が悪いサブタイプとして知られている。臨床においてこのサブタイプの乳がんに対する薬物治療は、細胞障害性抗がん剤以外の治療の選択肢も少なく、効果も限られているために、新たな治療法の開発が重要な課題である。

また、生体内のホメオスタシスを保つ上で、必須、かつ多彩な作用を示す transforming growth factor (TGF)- β シグナルは、がんに対し腫瘍抑制的な作用と腫瘍促進的な作用のいずれも報告されており、個々のがんにおける TGF- β の作用を検討することもまた、がんの形質や治療有効性などを考察する上で重要であると考えられる。トリプルネガティブ乳がんにおいては、過去に報告された TGF- β の機能の多くが腫瘍促進的な作用であることから、TGF- β シグナルを阻害することが重要であると考えられている。

また、近年、新規治療標的として、がん細胞内の melanoma differentiation-associated gene 5 (MDA5)、retinoic acid-inducible gene-1 (RIG-I) を介した RIG-I-like receptor (RLR) シグナルの活性化が注目されており、がん細胞に細胞死を誘導することが期待されている。一方、過去の報告において RLR シグナルの下流で活性化される interferon regulatory factor 3 (IRF3) が TGF- β シグナルの下流因子である Smad3 に結合し、TGF- β シグナルの活性化を減弱させることが報告されていたものの、がんに対する治療的な観点から、RLR シグナル活性化による TGF- β シグナルへの影響とその効果に関しては議論が未だなされていなかった。

以上の背景に基づき、本研究は、トランスフェクションによる腫瘍内投与でがん細胞内の RLR シグナルを活性化するリガンドとして治験が行われている RLR リガンドである polyI:C を使用し、polyI:C のトリプルネガティブ乳がんに対する腫瘍抑制効果と TGF- β シグナルの役割を明らかにすることを目的として実験が行われた。

以下に、本研究によって明らかとなった知見をまとめる。

1. トリプルネガティブ乳がんに対する polyI:C のトランスフェクションは MDA5、RIG-I を介して TGF- β シグナルを抑制する。
2. polyI:C のトランスフェクションによる TGF- β シグナルの抑制によって、TGF- β シグナルの持つ生存促進作用が減弱し、より細胞死が進行する。
3. polyI:C のトランスフェクションはパイロトーシスを引き起こし、polyI:C が TGF- β シグナルを抑制することにより、パイロトーシスが增強する。

トリプルネガティブ乳がん細胞株を用いて、polyI:C のトランスフェクションが TGF- β による Smad3 のリン酸化・活性化を減弱することを確認した。また、恒常活性型 Smad3 を過剰発現した細胞では、polyI:C のトランスフェクションによって顕著に増加する Annexin V 陽性、PI 陽性の細胞死を起こしていると考えられる細胞集団が減少することを確認した。また、polyI:C のトランスフェクションによる細胞死は、カスパーゼの機能に大きく依存して起こり、細胞内容物の放出や細胞の泡沫化などと共に、パイロトーシスの実行因子であるガスダーミン E の切断を引き起こし、これらはいずれも caSmad3 の過剰発現によって抑制されることも確認した。

以上のように、申請者は、polyI:C のトランスフェクションによる TGF- β シグナルの抑制が、パイロトーシス促進に寄与する可能性を見出した。これは、polyI:C のトランスフェクションがトリプルネガティブ乳がんの治療に対し有効である可能性を示唆するものである。よって、本論文は、博士（薬学）の学位請求論文として合格と認められる。