

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 <b>1574</b> 号	氏名	竹内 誠
審査委員	主査 常山 幸一 副査 西岡 安彦 副査 滝沢 宏光		

題目 Blue light induces apoptosis and autophagy by promoting ROS-mediated mitochondrial dysfunction in synovial sarcoma (青色光は滑膜肉腫に対して活性酸素種によるミトコンドリア機能障害を起こし、アポトーシスとオートファジーを誘導する)

著者 Makoto Takeuchi, Toshihiko Nishisho, Shunichi Toki, Shinji Kawaguchi, Shunsuke Tamaki, Takeshi Oya, Yoshihiro Uto, Toyomasa Katagiri, Koichi Sairyo  
2023年発行 Cancer Medicine に掲載予定  
DOI:10.1002/cam4.5664  
(主任教授 西良 浩一)

要旨 滑膜肉腫は全軟部肉腫の5-10%を占める高悪性度腫瘍である。5年全生存率が40-60%とされ、再発例や遠隔転移例は予後不良で、補助療法の効果は限定的である。近年、発光ダイオードによる青色光照射が、複数の悪性腫瘍に対し抗腫瘍効果を生じさせる報告が散見される。本研究では青色光の滑膜肉腫治療への応用に着目し、抗腫瘍効果の検討とその作用機序解析を行い、以下の結果を得た。

1. 青色光は滑膜肉腫細胞に対し、増殖能、コロニー形成能の抑制効果を示し、遊走能、浸潤能も阻害した。
2. 青色光照射を行うと、Annexin V アッセイでアポトーシス細胞の増加を認め、また cleaved PARP のタンパク質発現が上昇し

た。

3. MitoSOX アッセイにて、ミトコンドリア内の活性酸素種 (Reactive Oxygen Species: ROS) の増加を認めた。ROS 捕捉剤 (N-acetylcysteine: NAC) を併用すると、青色光によるアポトーシス誘導が軽減した。
4. 青色光によりミトコンドリアの機能障害が生じるが、NAC の併用により ROS を捕捉することで障害が軽減された。
5. 青色光により細胞内のオートファゴソーム形成が増加し、LC3B-II のタンパク質発現上昇を認め、青色光によるオートファジーの誘導が明らかとなった。オートファジー阻害薬 3-methyladenine の併用、または LC3B のノックダウンによりアポトーシス誘導が亢進した。
6. 滑膜肉腫細胞株の鶏卵移植腫瘍に対し青色光を照射すると著明な組織変性を生じさせた。
7. *In vivo* 解析にて、青色光照射群で有意な腫瘍体積の縮小を認め、摘出腫瘍を用いた生化学的解析にてアポトーシスの誘導が確認された。

以上の結果から、青色光は滑膜肉腫に対して増殖能、遊走能、浸潤能を抑制することが明らかとなった。その機序として、ミトコンドリア内 ROS を過剰産生させ、ミトコンドリアの機能障害が生じ、アポトーシスが誘導されることで抗腫瘍効果が生じることが示された。同時に細胞保護性のオートファジーの誘導も明らかとなった。本研究は青色光照射が滑膜肉腫に対する新規治療選択肢として発展する可能性を示唆しており、その臨床的意義は大きく、学位授与に値するものと判定した。