

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称      博士（医学）      氏名 竹村 龍

主査 教授 廣瀬 哲郎  
審査担当者 副査 教授 瀬谷 司  
副査 教授 志田 壽利  
副査 准教授 森松 組子

### 学位論文題名

マウス腫瘍細胞のネクロプトーシス誘導経路に関する研究  
(PolyI:C-induced necroptosis is TLR3/RIP3-dependent in mouse tumor cell lines)

細胞死は、感染や炎症を伴う悪性腫瘍においてしばしば起こり、その結果生じた死細胞から放出される内容物が、腫瘍周囲の免疫系や腫瘍環境を調節することが近年指摘されている。近年、アポトーシス以外にカスパーゼ活性に依存せず、代わりに RIP キナーゼに依存的なネクロプトーシスという細胞死経路が明らかにされている。しかし、このネクロプトーシスの誘導経路や生理機能は十分解明されていない現状である。本論文では、腫瘍細胞における核酸リガンド (polyIC) によるネクロプトーシス誘導機構を解析し、ネクロプトーシス誘導に関わる因子群 TLR3, TICAM1, RIP3 を同定した。さらに核酸リガンドによる誘導条件下で RIP3-TICAM1 相互作用が増強されること、細胞内活性酸素種の増大を伴うことを明らかにした。またネクロプトーシスの細胞株の特異性を検討し、ネクロプトーシスを起こさない細胞では、多くの場合 RIP3 キナーゼの発現が低く抑えられていること、さらに polyIC シグナルによっても RIP3-TICAM1 相互作用の増強が認められないことが非誘導性の原因となることを発見した。最後に CT26 細胞担癌マウスに対して核酸リガンドを作用させたところ、実際にネクロプトーシス経路による抗腫瘍効果を検出することに成功した。

本論文は、核酸リガンド (polyIC) によって誘導されたネクロプトーシスの誘導経路を明らかにし、この経路による抗腫瘍効果を用いた治療技術のための新しい基盤知見となりうる優れた研究成果であると結論できる。このことから、審査員一同は本研究成果を評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を取得する資格を有すると判定した。