

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 石 蕾

論 文 題 目


Non-thermal plasma induces a stress response in mesothelioma cells resulting in increased endocytosis, lysosome biogenesis and autophagy

(低温プラズマは中皮腫細胞にストレス反応を引き起こすことにより、エンドサイトーシス、ライソゾーム形成とオートファジーを増加させる)

論文審査担当者


名古屋大学教授

主 査 委員

高橋 雅英 

名古屋大学教授

委員

藤 幸 豊 士 


名古屋大学教授

委員

中村 孝 弟 

名古屋大学教授

指導教授

豊 國 伸 哉 

論文審査の結果の要旨

プラズマは固体・液体・気体に次ぐ第4の物理状態であるが、近年、低温プラズマ (NTP) が開発され、その医療応用が期待されている。本研究においては、悪性中皮腫 (MM) 細胞と線維芽細胞に NTP 照射をおこなうと、MM 細胞において有意に感受性が高く、しかも感受性は鉄に依存することが判明した。そして、NTP 照射により MM 細胞にどのような変化がおこるのかを、酸化ストレス・鉄関連タンパク質発現の変化や電子顕微鏡による検討などにより詳細に解析した。すると、細胞内の触媒性 2 価鉄 Fe(II) の増加を伴う酸化ストレスが発生しており、エンドサイトーシスの促進やライソゾームの形成増加を認め、しかもオートファジーを伴っていることが明らかになった。

本研究に対し、以下を議論した。

1. NTP 照射により、細胞内の鉄が多くなっていることを裏付ける鉄関連タンパク質の変化が認められた。すなわち、トランスフェリン受容体は減少し、フェリチンが増加した。mRNA の IRE への IRP1 結合減少も確認した。NTP 照射による酸化ストレスはエンドサイトーシスを活性化し、同時にリソソーム形成が促進されていた。これは、それぞれ EEA1 や LAMP1 の増加を伴っており、触媒性 2 価鉄 Fe(II) も増加した。上記変化に伴い、オートファジーが起こっていることを観察した。
2. NTP 照射は細胞に酸化ストレスを引き起こし、鉄依存性の細胞死を引き起こしている。鉄はフェントン反応を介してフリーラジカルを発生するため、鉄の量が異なると NTP に対しても異なる感受性を示した。ほとんどの癌細胞は正常細胞と比較して鉄含有量が多いことが知られている。細胞に含まれる鉄が NTP に対する癌細胞の感受性をより高めている理由の 1 つと考えられた。
3. 以上の結果は、NTP 照射をがん治療として使用するための基盤となる知見と考えられる。また、近年、Plasma-activated Medium とよばれる NTP を使用した新たな治療法が開発されている。培養液に NTP を照射し、それをがん細胞に投与するものである。同方法も将来的に期待される。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	石 蕾
試験担当者	主査	高橋雅策	藤 幸 豊	中羽 務
	指導教授	豊岡 伸 哉		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 低温プラズマ (NTP) がエンドサイトーシスとオートファジーを誘導することについて。
2. がん細胞が非がん細胞よりNTPに対して感受性が高いメカニズムについて。
3. 患者にNTPを適用する方法について。

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、生体反応病理学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。