

# 博士論文の要約

氏 名 三宅 沙知

## 1. 論文題目(副題を含む)

HMB ( $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate) のヒト食道扁平上皮癌細胞における TNF $\alpha$  誘導性炎症反応の抑制および抗腫瘍効果に関する研究

## 2. 論文概要

がん治療は著しく進歩した。しかし、いまだ進行がんも多く、その治療成績は満足のものとは言い難い。一つの原因として、食道癌に対する開胸開腹手術のような過度な手術侵襲や術後合併症により惹起された炎症応答（サイトカインストーム）が、がん転移の増加を惹起し予後を不良にすることが知られている。近年、ロイシンの代謝産物である HMB は、炎症応答の中心的な役割を持つ NF- $\kappa$ B の働きを阻害し、過剰な炎症反応を抑制する物質として注目されている。しかし、がん細胞において炎症反応抑制効果を検討した研究はなく、使用濃度も定まっていない。一方で、いずれの報告も HMB がユビキチン-プロテアソーム経路を減弱させる効果については同様の傾向を示している。そこで、本研究は、HMB のヒト食道扁平上皮癌細胞 (TE-1 細胞) における TNF $\alpha$  誘導性の炎症抑制効果のメカニズム解明および抗腫瘍効果を明らかにすることを目的として研究を実施し、下記の結果を得た。

1. HMB が TE-1 細胞増殖能力に及ぼす効果は、ヒト血漿濃度付近では見られないが、高濃度では明らかな増殖抑制効果を発揮する。
2. HMB は TE-1 細胞において、TNF $\alpha$  によって惹起した IL-6 産生に対して高い抑制能力を持つが、高濃度ではネクローシスを誘発し IL-6 産生を亢進させる。
3. HMB は、IL-6 産生能を抑えるヒト血漿濃度付近において、TE-1 細胞における NF- $\kappa$ B の核内移行を顕著に抑える。
4. TE-1 細胞に対しては、HMB のこれまで知られている抗アポトーシス誘導、mTOR 活性とは逆の作用をもたらす可能性が示唆される。

以上のことから、HMB は TE-1 細胞において TNF $\alpha$  によって亢進される炎症反応を、NF- $\kappa$ B 活性を制御することで抑制することを明らかにした。また、アポトーシス抑制に関与するこれまでの報告とは異なり、TE-1 細胞に対する独自の作用をもつ可能性が示唆された。以上より、HMB はがん治療成績の向上に寄与する可能性があることが示された。