

博士論文内容の要旨及び博士論文審査結果の要旨

氏名(生年月日)	三宅 沙知	(****年**月**日)
本籍	*****	
学位(専攻分野)	博士(健康科学)	
学位授与番号	甲第155号	
学位授与日付	平成31年3月14日	
学位授与の要件	学位規程第3条第3項該当	
論文題目	HMB(β hydroxy- β -methylbutyrate)のヒト食道扁平上皮癌細胞における TNF- α 誘導性炎症反応の抑制および抗腫瘍効果に関する研究	
審査委員	教授 寺本 房子	教授 平井 敏弘
	教授 奥 和之	

博士論文内容の要旨

抗炎症作用を持つロイシンの代謝産物である HMB の食道扁平上皮癌細胞 TE-1 に対する細胞増殖抑制ならびに炎症性サイトカイン産生抑制効果を検討した。TNF α を用いて炎症反応を誘発させ、濃度の異なる HMB を添加し、その細胞増殖能、IL-6 産生能、細胞形態、アポトーシス誘導、mTOR 発現について観察した。その結果、①HMB は用量依存的に TE-1 細胞の増殖を抑制するが、ヒト血漿濃度付近ではその作用効果は低いこと、②低濃度の HMB であっても、NF- κ B の活性化を阻害することにより、TNF α 刺激によって亢進した IL-6 産生量を抑制すること、③HMB 高濃度添加においては、TNF α 添加の有無に関係なくネクローシスを誘発し炎症を惹起させることを明らかにした。以上のことから、HMB のがん細胞に及ぼす影響は、これまで知られているその他の細胞に与える影響とは異なるものの、がん患者の体内で惹起している慢性炎症を抑えるための一助となり得る可能性が示唆された。

博士論文審査結果の要旨

癌患者は、治療に伴う栄養障害と特有の病態による栄養障害により容易に低栄養に陥る(がん悪疫質)。これに対して、骨格筋の維持増殖に活用されている HMB の癌患者への臨床応用への可能性についての着眼点は、現在多くのがん患者が抱えている問題解決の一助としての臨床的意義が評価された。食道扁平上皮癌細胞 TE-1 を用いて、HMB の抗腫瘍効果の検証、炎症性サイトカイン TNF- α 刺激下により産生される IL-6 を検証し、HMB が炎症反応応答を抑制するかを仮説を立て検証した。HMB は用量依存的に TE-1 細胞の増殖を抑制するが、ヒト血漿濃度付近ではその作用効果は低いこと、NF- κ B の活性化を阻害し、IL-6 産生量を抑制することを確認した。さらに、抗腫瘍効果の証明にあたり mTOR (がん細胞の増殖促進作用) 発現への関与についても検討し、アポトーシス細胞の増加傾向を示した HMB 濃度では、他の条件と比較して mTOR 発現が低い傾向を示すことを確認した。これは明らかな結果には至らなかったものの着眼点が評価された。各試験について、適切に実験計画をたて成果を整理し臨床的意義を結論付けた。