

論文の内容の要旨

氏名：秋 田 護

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ミトコンドリア分裂阻害剤 Mdivi-1 によるミトコンドリアの過剰融合を介したヒトがん細胞の TRAIL 誘導性アポトーシスに対する増強機構の研究

背景：メラノーマ、肺癌、骨肉腫は悪性度の高い悪性腫瘍であり、化学療法、放射線療法、免疫療法に抵抗性を示す。様々な集学的治療により予後は改善してきているが、劇的な予後の改善には至っておらず、新たな治療が必要とされている。

近年、新たな抗腫瘍薬として Tumor necrosis factor (TNF) -related apoptosis inducing ligand (TRAIL) の研究が進められている。TRAIL は、TNF スーパーファミリーに属し、TRAIL 受容体に結合してアポトーシスシグナルを伝達するサイトカインで、正常な細胞には影響を与えず、がん細胞のみに選択的にアポトーシスを誘導することから、腫瘍選択的抗腫瘍薬としての応用が期待されている。しかし、メラノーマ細胞、非小細胞性肺癌細胞、骨肉腫細胞は TRAIL 抵抗性であり、TRAIL 単独では十分なアポトーシスを誘導できない。

ミトコンドリアの形態は分裂と融合のバランスにより維持されており、細胞の機能と生存に重要な役割を持っている。しかし、TRAIL により誘導されるアポトーシスにおけるミトコンドリア形態の動態の役割については知られていない。

目的：ヒトメラノーマ細胞、ヒト肺癌細胞、ヒト骨肉腫細胞の TRAIL 感受性を Mitochondrial division inhibitor-1 (Mdivi-1) が増強するかどうか、増強するならばその分子機序を明らかにすることを目的として研究を行った。

対象と方法：ヒトメラノーマ細胞、ヒト肺癌細胞、ヒト骨肉腫細胞を用いてミトコンドリア分裂調整タンパク質 dynamin-related protein (Drp-1) の抑制物質である Mdivi-1 が TRAIL による細胞死を増強するかについて調べた。さらに、その増強の分子機序について、ミトコンドリアの形態の関与を中心に検討した。

結果：Mdivi-1 ($\geq 12.5 \mu\text{M}$) は用量ならびに時間依存的にヒトメラノーマ細胞、ヒト肺癌細胞、ヒト骨肉腫細胞において細胞死を誘導したが、正常細胞の生存にはほとんど影響を与えなかった。また Mdivi-1 はがん細胞に対する TRAIL によるアポトーシスを増強した。この増強効果は、ミトコンドリアや小胞体のストレス経路を含む、カスパーゼ依存性の機序によると考えられた。ミトコンドリア内の活性酸素レベル、ミトコンドリア質量、ミトコンドリア内リン脂質カルジオリピンの酸化が増加することから、Mdivi-1 はミトコンドリアおよび小胞体ストレスの主要な原因の一つである、ミトコンドリア内酸化ストレスを増強することが示された。

結語：本研究は、Mdivi-1 がヒトがん細胞ミトコンドリアの形態ならびに、TRAIL 誘導性アポトーシスを制御することを初めて明らかにした。これらの知見は、がん細胞が正常細胞と比べて、ミトコンドリア形態動態に対する攪乱の影響を受けやすいこと、およびこの性質が腫瘍選択的な細胞死や TRAIL による細胞死に対する感作へ応用できることを示唆する。