

## 論文審査の結果の要旨

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開始ヒトがん細胞の TRAIL 誘導性アポトーシスに対する増強機構の研究

審査委員：(主査) 教授 仲 沢 弘 明

(副査) 教授 照 井 正 教授 木 下 浩 作

教授 武 井 正 美

新しい抗腫瘍薬と期待される Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) に抵抗性を示すとヒト癌細胞に対し、ミトコンドリア分裂阻害剤 (Mitochondrial division inhibitor-1, Mdivi-1) を併用することで、ミトコンドリアの過剰融合を誘導し TRAIL 抵抗性ヒト癌細胞をアポトーシスに誘導することを明らかにした研究である。細胞の機能と生存には、ミトコンドリアの形態が重要であるが、ミトコンドリアの分裂と融合のバランスによりその形態は維持されている。しかしながら、ミトコンドリアがどのような形態になると TRAIL が癌細胞をアポトーシスに誘導するかは不明であり、これらについても解明した独創性のある研究である。

ヒトメラノーマ細胞、ヒト肺癌細胞、ヒト骨肉腫細胞の 3 種類のヒト癌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、また、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検討した。結果、Mdivi-1 ( $\geq 12.5 \mu\text{M}$ ) は用量および時間依存的に 3 種のヒト癌細胞において細胞死を誘導したが、一方で、正常細胞の生死にはほとんど影響しなかった。また、Mdivi-1 は癌細胞に対する TRAIL によるアポトーシスを増強し、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ものと考えられた。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強することから、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。今回の結果から、Mdivi-1 がヒト癌細胞のミトコンドリアの形態、および、TRAIL 誘導性アポトーシスを抑制することが初めて明らかになるとともに、癌細胞は正常細胞と比較して、ミトコンドリアの形態の変化に影響を受けやすく、このことが、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が示唆された。以上より、本研究は臨床的にも極めて価値のある論文である。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと認める。

以 上

平成 27 年 2 月 18 日