

論文の内容の要旨

氏名：長 崎 瑛 里

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ヒト神経芽腫細胞株における新規ポリエチレングリコール誘導体 PEG-B による抗腫瘍効果の検討

背景：新種の子囊菌由来のポリエチレングリコール化合物およびその誘導体（Polyethylene glycol derivatives: PEG-B）は培養系において各種ヒト腫瘍細胞に対し強い細胞障害性を示すが、そのメカニズムは不明である。本研究ではヒト神経芽腫細胞株を用いて PEG-B の詳細な作用機序を解明することを目的に実験を行った。

対象と方法：ヒト神経芽腫細胞株の NB9 と SK-N-AS において、PEG-B 添加後の細胞生存率、細胞増殖能および細胞周期の解析を行った。グルコース欠乏下における PEG-B 添加後の細胞生存比、細胞死の様式、および細胞内アデノシン三リン酸(ATP)濃度を検討した。メタボローム解析を行い、PEG-B 添加により変化する代謝産物を解析した。さらに PEG-B によるミトコンドリア呼吸活性の変化と呼吸鎖複合体 I~V の活性変化を検討した。

結果：PEG-B は濃度依存的に細胞生存率を低下させ、細胞増殖能を抑制した。細胞周期の解析では細胞死の誘導は PEG-B 添加後 24 時間にはみられず、72 時間で認められた。グルコース欠乏実験を行うと、PEG-B 添加群では特にグルコース不含培地において、アポトーシスの誘導により細胞生存比が低下すること、および細胞内 ATP 濃度が顕著に低下することがわかった。メタボローム解析の結果、PEG-B 添加により、カルニチンの低下、アセチルカルニチンの増加、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド(NADH)の増加

が認められ、加えて SK-N-AS においては、解糖系の亢進傾向とクエン酸回路の抑制傾向が認められた。ミトコンドリア呼吸活性の解析では、PEG-B 添加後に顕著な酸素消費速度の低下が認められたが、この PEG-B による酸素消費速度の抑制は脱共役剤であるカルボニルシアニド-p-トリフルオロメトキシフェニルヒドラゾン (FCCP)によっても解除されなかった。さらに、PEG-B は呼吸鎖複合体の一部の活性を有意に抑制した。

結語：PEG-B は酸化的リン酸化による効率的な ATP 産生を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する。