

論文審査の結果の要旨

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

審査委員：(主 査) 教授 石 井 敬 基
(副 査) 教授 松 本 太 郎 教授 櫻 井 裕 幸
教授 川 名 敬

子囊菌類由来のポリエチレングリコール化合物誘導体(polyethylene glycol derivatives:PEG-B)PEG-B はヒト腫瘍細胞に強い障害性を示す一方で、ヒト正常細胞にはほとんど影響を与えない特性を有している新規化合物である。著者は PEG-B の腫瘍細胞障害性（抗腫瘍効果）の機序を神経芽細胞腫 2 株 (NB9,SK-N-AS)で検討した。

PEG-B の増殖抑制効果を WST-8 assay を用いて評価し、PEG-B の抗腫瘍効果と細胞周期との関係を検討する目的ではフローサイトメトリーを用いた。その結果、PEG-B は濃度依存的に NB9,SK-N-AS の細胞生存率を低下させ、G0-G1 期や G2/M 期の細胞比率が増加する結果を得た。

PEG-B による細胞障害機序と代謝との関係を検討する目的で glucose 低濃度及び、不含培地を使用して検討し、PEG-B は解糖系以外の ATP 産生経路を阻害している可能性を見いだした。そこで、PEG-B 添加後のメタボローム解析を行い、TCA 回路抑制、カルニチン低下、アセチルカルニチン増加、NADH の増加を認めミトコンドリア呼吸鎖複合体抑制の可能性を示唆する結果を得た。さらに、PEG-B 添加後のミトコンドリア呼吸鎖複合体 I ~IV の活性を検討し、ミトコンドリア呼吸鎖複合体 I のみに活性低下を認めた。以上から PEG-B の抗腫瘍効果機序はミトコンドリア呼吸鎖複合体 I の阻害により ATP 産生を阻害して抗腫瘍効果示すことを明らかにした。

本報告は新規性に優れており、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 31 年 2 月 27 日