T2R2 東京科学大学 リサーチリポジトリ
Science Tokyo Research Repository

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	The Effects of 5-Aminolevulinic Acid and Ferrous Iron on Mitochondrial-related Diseases
著者(和文)	ANANTYAPustimbara
Author(English)	Anantya Pustimbara
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第12906号, 授与年月日:2024年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:小倉 俊一郎,小畠 英理,三重 正和,折原 芳波,柘植 丈治
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12906号, Conferred date:2024/9/20, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

Powered by T2R2 (Science Tokyo Research Repository)

（博士課程）

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第　　号		学位申請者氏名		Anantya Pustimbara	
論文審査 審 査 員		氏　名	職　名		氏　名	職　名
	主査	小倉俊一郎	准教授	審査員	柘植　丈治	教授
	審査員	小畠　英理	教授			
		三重　正和	准教授			
		折原　芳波	准教授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は「The Effects of 5-Aminolevulinic Acid and Ferrous Iron on Mitochondrial-related Diseases」と題し、５章より構成され、英語で書かれている。

第１章「Introduction」では、生体におけるミトコンドリアの重要性について概観し、ミトコンドリア病や肥満、癌などの疾病においてミトコンドリア活性が顕著に低下していることを示している。また、ミトコンドリアの好気呼吸を司る酵素群はヘムを持つタンパク質であるため、ヘムの前駆体であるアミノレブリン酸(Aminolevulinic acid, ALA)およびクエン酸第一鉄ナトリウム(SFC)を共添加することによって好気呼吸能が向上する可能性を提起し、本研究の背景と目的について示している。

第２章「5-Aminolevulinic Acid and Sodium Ferrous Citrate Improves the OXPHOS System in MELAS iPS Cells」ではミトコンドリア病である MELAS 症候群由来 iPS 細胞に対する ALA と SFC の添加効果を調べている。その結果、ALA と SFC の共添加ではミトコンドリア好気呼吸に関わるタンパク質発現量が亢進していることを明らかにしている。ミトコンドリア病ではミトコンドリア活性が顕著に低下しているため、ALA と SFC によるミトコンドリア病の治療アプローチが示唆されている。また、ヘム分解酵素 1(HO-1)が ALA と SFC の共添加によって亢進しているため、ヘム生合成経路が活性化されたためにこのような効果が得られたと考察している。

第３章「5-Aminolevulinic Acid and Sodium Ferrous Citrate Suppressed Adipogenesis in 3T3-L1 Cells」では繊維芽細胞から分化させた脂肪細胞に対する ALA と SFC の添加効果を調べている。その結果、脂肪細胞に蓄積する脂肪量は ALA と SFC の共添加によって大幅に減少することを明らかにしている。ここでも前述の好気呼吸能に関するタンパク質発現量が亢進しており、ミトコンドリア活性の向上によって過剰な脂肪蓄積が抑えられたと考察している。さらに、ALA と SFC の共添加は脂肪細胞への分化そのものも抑制することを見出しており、肥満治療へのアプローチとなり得ることを示唆している。

第４章「Hemin Enhances the Effect of 5-Aminolevulinic Acid Photodynamic Therapy for Cancer Cells」では鉄源としてヘミンを用いた際の ALA を用いた癌の光線力学治療に対する影響を調べている。その結果、SFC では顕著な効果が得られなかったものの、ヘミンと ALA を共添加した際には癌細胞への殺細胞効果が顕著に向上していることを明らかにしている。これはヘミンが HO-1 によって分解された際に生じた遊離鉄によって効果的に活性酸素種を生成することに成功したため、殺細胞効果が向上したと結論付けている。ALA を用いる光線力学治療は十分な効果が得られない細胞の存在が指摘されていたが、この新しいアプローチによって対象となる細胞が拡大できる可能性を指摘している。

第５章「Summary」では、本研究の結論をまとめ、今後の展望ならびに課題について述べている。

以上を要するに、本論文はミトコンドリア病・肥満・癌などのミトコンドリア関連疾患細胞に対する ALA および鉄源の共添加効果を調べ、これらの治療の可能性を示したものであり、工学上ならびに工業上貢献するところが大きい。よって、本論文は博士（工学）の学位論文として十分な価値があるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」は、東工大リサーチリポジトリ(T2R2)にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。