

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	腫瘍内低酸素環境におけるポルフィリン代謝機構の解明
Title(English)	
著者(和文)	大塚慎平
Author(English)	Shimpei Otsuka
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10500号, 授与年月日:2017年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:小倉 俊一郎,中村 聡,三原 久和,和地 正明,蒲池 利章
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10500号, Conferred date:2017/3/26, 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

## 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		大塚 慎平	
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	蒲池 利章	准教授
	審査員	中村 聡		教授			
		三原 久和		教授			
		和地 正明		教授			

## 論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「腫瘍内低酸素環境におけるポルフィリン代謝機構の解明」と題し、5章より構成されている。

第1章「序論」では本研究の背景として、生体内におけるヘムの役割と制御について概説し、ポルフィリン代謝経路の臨床における重要性とその制御機構に関する先行研究をまとめている。また、ポルフィリン代謝経路の前駆体であるアミノレブリン酸 (ALA) を用いた光診断 (ALA-PDD) や光線力学療法 (ALA-PDT) の臨床応用について概説し、その診断・治療法の分子機構に関する先行研究について述べている。さらに、固形腫瘍において薬剤耐性や放射線耐性につながる腫瘍内低酸素環境の概要をまとめ、ポルフィリン代謝経路に与える影響と ALA-PDD、ALA-PDT の治療効果に対する影響について先行研究を概説し、本研究の意義と目的について述べている。

第2章「低酸素下のがん細胞における ALA 添加後のポルフィリン代謝機構の解析」では、低酸素下において ALA-PDD や ALA-PDT の感受性に関わる分子であるプロトポルフィリン IX (PpIX) が減少し、ポルフィリン中間体であるコプロポルフィリノーゲン III (CPgenIII) が産生されることを述べている。低酸素下におけるポルフィリン産生の分子機構を明らかとするために、低酸素下で誘導される遺伝子とミトコンドリアのポルフィリン代謝酵素に着目し、それらがポルフィリン産生に与える影響を検討している。その結果、低酸素下で誘導される遺伝子はポルフィリン産生に影響を与えない一方、ミトコンドリアのポルフィリン代謝酵素が低酸素下における PpIX 産生に関与することを見出している。また、ミトコンドリアの酸素消費に関わる呼吸鎖複合体に着目し、呼吸鎖複合体の阻害剤を添加することにより低酸素下における PpIX 産生が回復し、ミトコンドリアのポルフィリン代謝酵素の酸素利用が PpIX 産生の増加と ALA-PDT の治療効果の増強につながることを示している。

第3章「三次元腫瘍モデルにおけるポルフィリン代謝の解析」では、三次元培養モデルであるスフェロイドを用いてポルフィリン産生を調べた結果について述べている。スフェロイド内の低酸素領域の形成を低酸素マーカーである HIF-1 $\alpha$  の発現で評価し、スフェロイド内の低酸素領域の増加に伴って CPgenIII 産生量が増加することを明らかにしている。

第4章「低酸素下のがん細胞におけるヘム制御機構の解析」では、ALA 非添加条件における低酸素下がポルフィリン産生とポルフィリン代謝酵素遺伝子発現に与える影響について解析を行っている。その結果、ALA 非添加条件においても低酸素下において CPgenIII が産生され、細胞内ヘム量が減少することを明らかにしている。また、細胞内ヘム量によりフィードバック制御を受けている ALAS1 遺伝子発現が減少することを示している。さらに、低酸素下における細胞内ヘム量の減少は、低酸素下において酸素利用の制限による CPgenIII の産生が原因であることを示し、CPgenIII における代謝の停止は低酸素下における細胞内ヘム量の制御に重要な役割を持つことを強く示唆する結果を得ている。一方、細胞内ヘム量の減少はヘムオキシゲナーゼ1の発現の寄与も存在することを示唆する結果を得ている。

第5章「総括」では本研究を総括し、今後の展望を述べている。

これを要するに、本論文では低酸素下におけるポルフィリン産生の分子機構の解析により、ミトコンドリアのポルフィリン代謝酵素の酸素利用が PpIX 産生量減少の主要な原因であることを明らかにし、細胞内ヘム量の制御に関与することを明らかにしている。これらは腫瘍内低酸素環境におけるポルフィリン代謝についての基礎的な知見であることに加え、ALA を用いたがん診断ならびに治療の効果向上を達成する上で重要であり、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と認められる。