

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	アミノレプリン酸による好気呼吸能亢進効果がん細胞とマクロファージに及ぼす影響
Title(English)	
著者(和文)	杉山雄太
Author(English)	Yuta Sugiyama
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11293号, 授与年月日:2019年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:小倉 俊一郎,小島 英理,和地 正明,三重 正和,八波 利恵
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11293号, Conferred date:2019/9/20, 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

## 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	杉山雄太		
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	八波 利恵	准教授
	審査員	小島 英理	教授			
		和地 正明	教授			
三重 正和		准教授				

## 論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「アミノレブリン酸による好気呼吸能亢進効果がん細胞とマクロファージに及ぼす影響」と題し、6章より構成されている。

第1章「序論」では、ミトコンドリア電子伝達系及び複合体IV(Complex IV, Cytochrome *c* oxidase, COX)や、アミノレブリン酸(Aminolevulinic acid, ALA)をはじめとするヘム生合成系、あるいはがん細胞やマクロファージ(MΦ)の先行研究の知見について概説するとともに、解決すべき問題点を提起し、本研究の背景と目的について示している。

第2章「アミノレブリン酸が好気呼吸能に及ぼす影響」では、ALAを添加したマウス培養細胞においてCOXの発現が誘導されることと、ALAを投与したマウスにおいてCOXのタンパク質発現量・活性が亢進することが示されている。これらの結果から、ALAによってCOX亢進効果が得られることが明らかとなり、好気呼吸能の向上をもたらすことが強く示唆されたことを考察している。

第3章「アミノレブリン酸によるがん細胞死の誘導効果」では、ヒトがん培養細胞株を用いた実験で、ALAによってCOXの発現が誘導され、酸素消費速度が増加することを示している。また、これにともなって活性酸素種の発生量が増加することを、スーパーオキシドアニオンラジカル(O<sub>2</sub><sup>-</sup>)及びその消去酵素の検出により確認している。O<sub>2</sub><sup>-</sup>は基本的に電子伝達系が発生源であることと、そのミトコンドリア内の消去酵素であるMnSODの誘導がかかっていたことから、ALAにより電子伝達系のバランスが崩され、電子伝達系由来の活性酸素種が発生していたことが強く示唆されたと述べている。さらに、ALAによってがん細胞の増殖が抑制されること、その増殖抑制の大きな要因はアポトーシスによるものであることを示している。これらの結果から、ALAが抗腫瘍効果を持つことを述べている。

第4章「がん細胞のヘム合成とWarburg効果の関係」では、がん細胞におけるヘム生合成とWarburg効果の関連性を明らかにすることを目的として種々の評価を実施している。まず、低酸素環境下では、解糖系代謝の亢進とともに細胞内ヘム量が低下することを示している。また、ヘム生合成促進剤及び阻害剤を用いた実験で、ヘム生合成が促進されると解糖系の低下とCOXの亢進が認められたのに対して、ヘム生合成が抑制されると解糖系の亢進とCOXの低下が認められることを示している。以上の結果から、ヘム生合成とWarburg効果には負の相関があることが明らかとなったと述べている。また、ALAによりヘム生合成が促進されることがWarburg効果解消につながるという機構を論じている。

第5章「アミノレブリン酸がマクロファージの免疫応答に及ぼす影響」では、MΦについて炎症性のM1 MΦと抗炎症性のM2 MΦという分極に着目している。ALAによりMΦの生存率に影響を与えず、抗炎症作用を持つHO-1発現量が増加することを示している。さらにCOXの発現が亢進したことと、代表的な抗炎症性サイトカインIL-10の発現量が増加したことから、ALAによりM2 MΦの分極が誘導されたと述べている。また、LPS刺激により炎症反応を促進、すなわちM1 MΦを誘導した状態で代表的な炎症性マーカーiNOSおよび種々の炎症性因子の発現解析により、ALAによってこれらの発現量が減少することを示している。以上の結果から、ALAのもつ好気呼吸能亢進効果及びHO-1発現誘導効果は、M2 MΦの分極化を促進し、M1 MΦ様の炎症性因子産生を抑制することを考察している。M1 MΦは生体防御において重要な一方で、分極化が持続し炎症が慢性化すると疾患に繋がることから、ALAの好気呼吸能亢進効果によってM2 MΦを誘導することで、過剰炎症を抑制できる可能性が示されたと論じている。

第6章「総括」では本研究の結論をまとめ、今後の展望について述べている。

以上を要するに、本論文はALAが種々の細胞において電子伝達系を活性化させることで好気呼吸能を亢進することを示し、がん細胞においては生存率を低下させること、MΦにおいては過剰炎症を抑制することを明らかにしたものであり、疾病を解決する手段としてALAの新たな可能性を示した点で、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。