

論文 / 著書情報  
Article / Book Information

題目(和文)	
Title(English)	The Effect of 5-Aminolevulinic Acid and Sodium Ferrous Citrate on Mitochondrial Properties in Myoblast and Cancer Cells
著者(和文)	SuprihadiArif
Author(English)	Arif Suprihadi
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12213号, 授与年月日:2022年9月22日, 学位の種別:課程博士, 審査員:小倉 俊一郎,山本 直之,小島 英理,三重 正和,白木 伸明
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第12213号, Conferred date:2022/9/22, 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	Suprihadai Arif	
論文審査 審査員		氏名	職名		
	主査	小倉 俊一郎	准教授	白木 伸明	准教授
	審査員	小島 英理	教授		
		山本 直之	教授		
		三重 正和	准教授		

## 論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は「The Effect of 5-Aminolevulinic Acid and Sodium Ferrous Citrate on Mitochondrial Properties in Myoblast and Cancer Cells」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、ミトコンドリア活性の重要な指標として、好気呼吸をつかさどるミトコンドリア複合体IVであるチトクロムcオキシダーゼ(COX)があげられることを示している。さらに、このCOXはヘムを持つたんぱく質であるため、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)を添加することによってCOXの活性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 Improved Mitochondrial Properties by Stimulate OXPHOS System Independent of Mitochondrial Content and Biogenesis in Myoblast Cells」では、マウス筋芽細胞に対してALAの添加効果を調べている。その結果、ALAはCOXをはじめとしたミトコンドリア好気呼吸活性を亢進させ、総ATP量を上昇させることを明らかにしている。また、ALAはミトコンドリアの総量やミトコンドリア新生には影響を与えないことからCOXをはじめとした好気呼吸に関わるたんぱく質の活性に直接影響していると結論付けている。

第3章「5-Aminolevulinic Acid and Sodium Ferrous Citrate Enhanced Mitochondrial Activities in Myoblast Cells」では、前章のALAに加えてALAおよびSFCの共添加効果について調べている。ALAとSFCを共添加した場合は、マウス筋芽細胞に蓄積するヘム量がALA添加群と比較して上昇し、COX発現量ならびに総ATP量が上昇していることを明らかにしている。さらにヘムを持たない呼吸鎖複合体である複合体Iならびに複合体IIはALA単独添加では発現量が減少していたものの、鉄源であるSFCを添加することによって発現量が上昇することを見出している。これはヘム生成によって失われた鉄が供給されたためと考察している。以上のことよりALAおよびSFCを添加することによって呼吸鎖複合体のヘムを持つCOXやヘムを持たない複合体の発現量を亢進させ、ミトコンドリア活性の向上に成功したといえる。これはミトコンドリア活性が顕著に低下しているミトコンドリア病などの治療戦略になりうると結論付けている。

第4章「5-Aminolevulinic Acid and Sodium Ferrous Citrate Decreased Cell Viability of Gastric Cancer Cells by Enhanced Reactive Oxygen Species Generation through Improving Cytochrome c Oxidase Activity」では、ヒト胃癌細胞株に対するALAおよびSFCの添加効果について調べている。その結果、ALAとSFCを癌細胞に共添加した場合は、マウス筋芽細胞の場合と同様にCOX活性が亢進していることを明らかにしている。さらに癌細胞の場合では活性酸素種の細胞内での蓄積が検出され、細胞死が誘導されていることを示している。これは、癌細胞は活性酸素種の消去能が低いためであると考察している。ALAは癌治療における光線力学治療用の薬剤として用いられており、このALAおよびSFCで癌細胞が死滅できる事象は光線力学治療における補助的な役割を果たしているとは結論付けている。

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ALA単独もしくはALAおよびSFCの共添加によって種々の細胞のミトコンドリア活性を亢進できる方法論を示し、ミトコンドリア病や癌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。