

論文審査の結果の要旨

2020年2月13日

学位論文題目 抗がん剤ゲムシタビンによるミトコンドリア DNA 枯渇作用と細胞死に関する研究

学位申請者 稲村明洋

審査委員 主査 桜井光一



副査 佐藤秀紀



副査 前田伸司



抗がん剤ゲムシタビンの、膵β細胞株 INS-1 の細胞死誘導機構について検討した。ゲムシタビンは、細胞質 dNTPs プールの枯渇を誘導し、細胞周期を S 期で停止させ、細胞数を減少させた。トポイソメラーゼ I 阻害剤は、S 期で細胞周期を停止させるが細胞数の減少は誘導しなかった。G₂/M 期で停止させるノコタゾール共存下、ゲムシタビンは細胞数を著しく減少させ、S 期及び G₂/M 期の細胞に対して、細胞毒性を誘導することを明らかにした。

ゲムシタビンは、核 DNA より迅速に mtDNA のコピー数の減少を誘導した。これに伴って、ミトコンドリア機能障害が誘導され、分子状酸素と電子伝達系から漏出する電子の反応により生成する ROS 量の増大が認められた。

ゲムシタビンで細胞を処理すると、一般的オートファジーとは異なる、ミトコンドリア内膜電位が維持され、ミトコンドリアに特異的なオートファジーが観察された。このオートファジーがミトコンドリアに特異的なマイトファジーであることを同定した。さらに、ゲムシタビンにより誘導されるマイトファジーと細胞死誘導に PI3K/Akt 経路を活性化が関与することを明らかにした。

本研究において mtDNA コピー数の減少が、細胞死を誘導する機構を明らかにした。このことは、mtDNA ががん治療のターゲットとなり得る重要な情報をもたらすものである。以上のことから、本論文は本学の博士論文として評価に値するものと認定した。