

論文の内容の要旨

氏名：高 田 夏 彦

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ミトコンドリアカルシウムの変調による腫瘍細胞の TRAIL 感受性の増強

[背景]骨肉腫（OS）および悪性黒色腫（MM）は、化学療法、放射線療法、免疫療法を含む多面的治療に高

度に耐性を示す腫瘍である。腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘発リガンド（tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL）は2種類の細胞死受容体 DR4 および DR5 に結合し、様々な様式の細胞死を引き起こす。しかし、OS および MM は DR を発現しているにもかかわらず、TRAIL の細胞毒性に対して耐性がある。このような TRAIL 耐性を低下させることができる薬物の併用が、これらのがんに対する有効な TRAIL 療法には不可欠である。

Ca²⁺は、細胞の活性化、増殖および死などの多くの複雑な細胞過程を調節するため、最近、Ca²⁺ががん治療の新しい標的として注目されている。Ca²⁺が TRAIL 誘発細胞死で重要な役割を果たしているなら、このような細胞死誘発 Ca²⁺シグナルを特異的に増強することで TRAIL 細胞毒性を増強できるのではないかと考えた。

[目的]本研究では、OS および MM 細胞における Ca²⁺動態に対する TRAIL の影響、ならびに Ca²⁺の細胞生存および TRAIL 耐性における役割を調べた。

[対象と方法]ヒト骨肉腫細胞およびヒトメラノーマ細胞を用いて、ヒト組換え型可溶性 TRAIL の細胞死誘導能と Ca²⁺動態に及ぼす影響を解析した。また Ca²⁺動態に関与する Ca²⁺チャンネルを薬理的に解析した。

[結果]TRAIL 刺激は速やかに、また用量依存的に細胞質の Ca²⁺濃度（[Ca²⁺]_{cyt}）とミトコンドリアの Ca²⁺濃度（[Ca²⁺]_{mit}）を増加させた。薬理的な分析からこの[Ca²⁺]_{mit}は、ミトコンドリアカルシウムユニポーター（MCU）、ミトコンドリア膜透過性遷移孔（MPTP）、capsazepin および AMG9810 に感受性の Ca²⁺輸送経路の制御下にあることが示された。Ca²⁺キレート剤および ruthenium360、atractyloside、capsazepin、AMG9810 はすべて[Ca²⁺]_{mit}を減少させ、がん細胞を感作し TRAIL の細胞毒性を増強した。Ca²⁺調節は、アポトーシスおよび非アポトーシス細胞死の両方を増強した。[Ca²⁺]_{mit}減少は TRAIL によるカスパーゼ-3/7 活性化および細胞膜損傷を24時間以内に増強した。これに対して、細胞死の増強は72時間で顕著になり、カスパーゼ阻害剤によって阻害されなかった。これらの結果は、OS および MM 細胞において、ミトコンドリア Ca²⁺除去が TRAIL によるアポトーシスおよび非アポトーシス細胞死誘導を促進することを示す。

[結語]本研究は、ミトコンドリア Ca²⁺は、アポトーシスおよび非アポトーシス細胞死を防止することにより、骨肉腫および悪性黒色腫細胞における生存促進因子として作用することを明らかにした。この発見は、ミトコンドリア Ca²⁺が TRAIL に対するこれらの悪性腫瘍の耐性を克服するための有望な標的となることを示唆する。