




論文審査結果の要旨

報告番号	甲薬第 228 号	氏名	津田 勝範
審査委員	主査 滝口 祥令		
	副査 土屋 浩一郎		
	副査 小暮 健太朗		

学位論文題目

抗マラリア薬アルテスネートによる水素イオンおよび酸素分子依存活性酸素種生成機序の解明と細胞毒性に関する研究

審査結果の要旨

抗マラリア薬アルテスネートは近年抗腫瘍効果を持つことが見出され、その作用機序として、分子内の endoperoxide bridge とがん細胞内に豊富に取り込まれた 2 価鉄イオンとが反応して活性酸素種 (ROS) を産生し、酸化ストレスを高めることにより細胞死を引き起こすことが提唱されているが、その詳細は十分に解明されていない。そこで本論文は、アルテスネートの抗腫瘍作用と ROS の生成機序および生成される ROS の種類について検討したものである。ヒト肝癌細胞株 HepG2 に対するアルテスネートの細胞障害活性は、2 価鉄共存下、酸素濃度依存的にみられた。電子スピン共鳴 (EPR) を用いて TPC ラジカルを指標に ROS 生成を検討した結果、好氣的条件下でのみ ROS 生成が認められ、その生成程度は 2 価鉄共存下 > 3 価鉄共存下であった。また、アルテスネートが 3 価鉄を 2 価鉄に還元すること、この還元反応は低 pH 条件化で促進されることを見出した。EPR スピントラップ法を用いて 2 価鉄-アルテスネートから生成される ROS 種を検討した結果、ヒドロキシラジカル($\cdot\text{OH}$) の EPR シグナルが確認された。また、HepG2 細胞に対する 3 価鉄-アルテスネートの細胞障害作用は、 $\cdot\text{OH}$ ラジカル消去剤エダラボンにより濃度依存的に抑制された。以上の結果より、アルテスネートの抗腫瘍作用は 2 価鉄だけでなく 3 価鉄でも引き起こされること、またその作用には鉄との反応で生成される $\cdot\text{OH}$ が関与しており、その生成は高酸素濃度、低 pH 下で促進されることが示唆された。従来の抗腫瘍薬とは異なるアルテスネートの鉄との反応による ROS 生成を介する抗腫瘍作用機序を明らかにした本論文の研究成果は、新規抗腫瘍薬の創製に繋がる知見であり、博士論文に値すると認めた。