

論文審査結果の要旨

報告番号	甲 薬 第 234号	氏名	MANOBENDRO NATH RAY
審査委員	主 査	篠原康雄	
	副 査	土屋浩一郎	
	副 査	小暮健太郎	

学位論文題目

The study on Endoplasmic Reticulum-Mitochondria relationship in Tocopheryl ester induced Apoptosis

(トコフェロールエステル体によって誘導されるアポトーシスにおける小胞体とミトコンドリアの関係に関する研究)

審査結果の要旨

α -トコフェロールコハク酸エステル (TS) は、新規抗癌剤として多くの研究されており、がん細胞アポトーシス誘導作用メカニズムとして、ミトコンドリア (Mit) 阻害や活性酸素産生、また小胞体 (ER) ストレスの関与などが報告されている。しかし、ER-Mit の関係や TS の化学構造の影響には不明な点がある。申請者は、TS が培養細胞において活性酸素産生および Ca^{2+} 増加を誘起し、ER ストレスを誘導することを見出した。また、ER 恒常性維持に関与するタンパク質 GRP78 を低下させ、ER ストレスを誘導することを見出した。さらに、TS は Mit 機能障害を誘導することも確認した。これに対して、ER の inositol 1,4,5-trisphosphate (IP3) 受容体阻害剤により、TS 誘発細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇が抑制され、Mit 活性および細胞生存率が回復したことから、TS 誘導アポトーシスに ER と Mit の関係が影響することが示唆された。ER-Mit 関係への TS 末端ジカルボン酸構造の影響を検討したところ、炭素鎖長 4 つの TS に対して、新たに合成した炭素鎖長 5 つの Topheryl glutarate (Tglu) はアポトーシスを促進せず、TS と真逆の作用を示すことを発見した。

このように、本論文は、抗がん化合物のがん細胞アポトーシス誘導メカニズムに ER と Mit の関係が重要であることを示すとともに、ジカルボン酸の炭素数が 1 つ異なるだけで正反対の作用を示すことを見出したものであり、新規がん治療薬の開発に繋がる有用なものであることから、学位論文として問題ないと判断した。