

氏名	天羽 隆
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4349 号
学位授与の日付	平成22年12月31日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Mechanism of cell death by 5-aminolevulinic acid-based photodynamic action and its enhancement by ferrochelatase inhibitors in human histiocytic lymphoma cell line U937 (組織球性リンパ腫U937細胞における5-アミノレブリン酸を用いた光力学的作用による細胞死の機構とフェロキラーターゼ阻害剤によるその促進)
論文審査委員	教授 許 南浩 教授 吉野 正 准教授 松浦 栄次

#### 学位論文内容の要旨

腫瘍に対する光力学的作用(PDA)は、アミノレブリン酸(ALA)投与後のプロトポルフィリンIX(PpIX)の腫瘍選択的な蓄積とそれに続く可視光の照射に基づいている。本研究では、ALA-PDAによる組織球性リンパ腫U937細胞の細胞死のメカニズムについて解析した。その結果、ミトコンドリアかあるいは細胞質に分布するPpIXを含む細胞への光照射は、それぞれ、アポトーシスかあるいはネクローシスを誘導し、PpIXの細胞下での分布パターンが細胞死のパターンの重要な決定因子であること、そして、この細胞死に、ミトコンドリア膜におけるpore形成によって特徴付けられるミトコンドリアの膜透過性遷移(MPT)が関与をすることを明らかにした。また、高濃度のALAは、細胞毒性を示すため、その対応が求められている。フェロキラーターゼは $Fe^{2+}$ をPpIXへ結合しヘムを合成するが、この反応を阻害するフェロキラーターゼ阻害剤や $Fe^{2+}$ キレーターは、低濃度のALA存在下でさえ、PpIXの十分な蓄積を誘導し、それに続く細胞死を引き起こした。この結果から、これらの薬剤が、高濃度のALAによる細胞毒性の副作用を改善する有益な試薬であることが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

アミノレブリン酸(ALA)は細胞内に取り込まれて腫瘍選択的にプロトポルフィリンIX(PpIX)として蓄積し、可視光の照射によって細胞死を誘導する。天羽隆君は、この光力学作用の機構を、組織球性リンパ腫U937を用いて解析した。その結果、PpIXの細胞内分布が細胞死のパターンに影響すること、細胞死にミトコンドリアの膜透過性遷移が関与すること、PpIXをヘムに変換する過程を抑制すると低濃度のALA投与下でも十分なPpIXが蓄積して光力学的作用により細胞死を誘導できることを明らかにした。

予備審査委員会は、本研究が高濃度のALAによる副作用を改善する上で有益な知見であると判断した。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。