

氏 名	Anwarul Haque	
学位の種類	博 士 (医 学)	
学位記番号	第 4997 号	
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 23 日	
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項	
学位論文名	Lack of mitochondrial DNA enhances growth of hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo (ミトコンドリア遺伝子の欠損は肝細胞癌の増殖を促進する)	
論文審査委員	主 査 教 授 井 上 正 康	副 査 教 授 荒 川 哲 男
	副 査 教 授 平 川 弘 聖	

論 文 内 容 の 要 旨

近年、各種癌細胞の発生や増殖に関してミトコンドリアの遺伝子変異が重要な役割を果たす可能性が注目されているが、その分子論的背景は不明である。これまでに、慢性肝炎患者の発癌過程で多数のミトコンドリア遺伝子変異が蓄積していくことを明らかにしてきた。さらに、この様に多数の変異遺伝子を有するミトコンドリアは機能不全に陥っていることを発見したが、このような状態で癌細胞が高い分裂増殖能を維持出来る分子機構は不明である。今回、癌細胞の増殖におけるミトコンドリア遺伝子動態の意義を明らかにする目的で、肝癌細胞株からミトコンドリア遺伝子欠損細胞 (ρ^0 細胞) を作製し、その細胞動力学的特性を野生株と比較解析した。マウス肝癌細胞 (野生株) を用い、エチジウムブロマイド法でミトコンドリア遺伝子欠損細胞 (ρ^0 細胞) 株を樹立した。野生株細胞および ρ^0 細胞のミトコンドリア密度、低酸素に対する感受性、ミトコンドリア電子伝達系阻害剤感受性、及びマウスに皮下移植した両癌細胞株の体内増殖動態を解析した。解析の結果、 ρ^0 細胞では野生株癌細胞に比較してミトコンドリア密度が著しく低下していた。また、 ρ^0 細胞では、低酸素環境下における生存率が高く、ロテノンやアンチマイシンなどの電子伝達系阻害剤に対する抵抗性も増強していた。さらに、 ρ^0 細胞の増殖速度はin vitroの培養系のみならず皮下移植系でも野生株より著しく速く、後者では常に大きな癌腫を形成した。これらの所見は、ミトコンドリア遺伝子欠損により癌細胞の低酸素耐性や呼吸毒耐性が増強すること、及び細胞増殖率が亢進することを意味する。本現象は、ミトコンドリアが遺伝子障害や機能不全に曝されることにより細胞のエネルギー代謝がミトコンドリア非依存型 (解糖系主導型) となり速やかに増殖して癌腫を形成することを意味する。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

近年、各種癌細胞の発生や増殖に関してミトコンドリアの遺伝子変異が重要な役割を果たす可能性が注目されているが、その分子論的背景は不明である。これまでに、慢性肝炎患者の発癌過程で多数のミトコンドリア遺伝子変異が蓄積していくことを明らかにしてきた。さらに、このように多数の変異遺伝子を有するミトコンドリアは機能不全に陥っていることを発見したが、このような状態で癌細胞が高い分裂増殖能を維持出来る分子機構は不明である。今回、癌細胞の増殖におけるミトコンドリア遺伝子動態の意義を明らかにする目的で、肝癌細胞株からミトコンドリア遺伝子欠損細胞 (ρ^0 細胞) を作製し、その細胞動力学的特性を野生株と比較解析した。

マウス肝癌細胞 (野生株) を用い、エチジウムブロマイド法でミトコンドリア遺伝子欠損細胞 (ρ^0 細胞) 株を樹立した。野生株細胞および ρ^0 細胞のミトコンドリア密度、低酸素に対する感受性、ミトコンドリア電子伝

達系阻害剤感受性、及びマウスに皮下移植した両癌細胞株の体内増殖動態を解析した。

解析の結果、 ρ^0 細胞では野生株癌細胞に比較してミトコンドリア密度が著しく低下していた。また、 ρ^0 細胞では、低酸素環境下における生存率が高く、ロテノンやアンチマイシンなどの電子伝達系阻害剤に対する抵抗性も増強していた。さらに、 ρ^0 細胞の増殖速度はin vitroの培養系のみならず皮下移植系でも野生株より著しく速く、後者では常に大きな癌腫を形成した。これらの所見は、ミトコンドリア遺伝子欠損により癌細胞の低酸素耐性や呼吸毒耐性が増強すること、及び細胞増殖率が亢進することを意味する。本現象は、ミトコンドリアが遺伝子傷害や機能不全に曝されることにより細胞のエネルギー代謝がミトコンドリア非依存型（解糖系主導型）となり速やかに増殖して癌腫を形成することを意味する。本研究で明らかとなった癌細胞とミトコンドリアゲノム機能の関係は、発癌機構、癌細胞増殖機構、癌病態を理解するうえで極めて重要な情報である。よって、本研究者は博士（医学）の学位を授与されるに値すると判定された。