

2-Oxoadenosine induces cytotoxicity through intracellular accumulation of 2-oxo-ATP and depletion of ATP but not via the p38 MAPK pathway

浅田, 真司

<https://doi.org/10.15017/1931759>

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

氏 名：浅田 真司

論 文 名：2-Oxoadenosine induces cytotoxicity through intracellular accumulation of 2-oxo-ATP and depletion of ATP but not via the p38 MAPK pathway

(2-オキソアデノシンは、2-oxo-ATP の細胞内蓄積と ATP の減少を介して p38 MAPK 経路非依存性の細胞障害を引き起こす)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

アデノシンの酸化体の1つである2-オキソアデノシン(2-oxo-Ado)は、細胞障害性を有し、増殖抑制や細胞死を引き起こすことから抗腫瘍薬としての可能性を持つ。しかしながら、2-oxo-Ado がどのようにして細胞障害性を発揮するのかは良く分かっていない。我々は非腫瘍細胞としてマウス胎仔由来線維芽細胞株に対する効果を調べ、2-oxo-Ado が細胞障害を引き起こす機序について検討した。我々は、2-oxo-Ado による細胞死は古典的なカスパーゼ依存性のアポトーシスで、アデノシンキナーゼ (ADK) とアデニレートキナーゼ 2 (AK2) によって触媒される 2-oxo-Ado の細胞内で連続したリン酸化を必要とし、その結果として 2-oxo-ATP の細胞内蓄積、RNA 中の 2-oxo-Ado の増加、ATP の枯渇を伴うことを見出した。また、我々は酸化プリンヌクレオシド三リン酸の加水分解酵素の1つである MTH1 の過剰発現によって、細胞内の 2-oxo-ATP 及び RNA 中の 2-oxo-Ado の蓄積抑制、さらに ATP レベルの回復を伴って、2-oxo-Ado による細胞障害が阻止されることを示した。また、我々は 2-oxo-Ado は p38 MAPK を活性化することを見出した。しかしながら、*Mkk3* と *Mkk6* の siRNAs、または SB203580 以外の複数の p38 MAPK 阻害剤による処理では、2-oxo-Ado による細胞障害は阻止されなかった。SB203580 は細胞内での 2-oxo-Ado から 2-oxo-AMP へのリン酸化を抑制したが、*in vitro* の ADK アッセイにおいて SB203580 が直接 ADK の活性を阻害することが明らかになり、SB203580 の効果の一部は ADK 阻害によるものと考えられた。