

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

(別紙様式2)

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			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	今井 猛
	副査	九州大学	教授	伊藤 隆司
	副査	九州大学	教授	赤司 浩一

論文審査の結果の要旨

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。本研究では、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。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あった。その過程には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連続したリン酸化が必要であり、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の枯渇を伴うことが明らかになった。また、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が判明した。また、2-oxo-Adoはp38 MAPKを活性化した。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ったことから、SB203580の効果の一部はADK阻害によるものと考えられた。

以上の成果はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験は、まず研究目的、方法、結果などについて説明を求め、次いで各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが、おおむね適切な回答を得た。よって調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。