

4-Octyl Itaconate Attenuates Cell Proliferation by Cellular Senescence via Glutathione Metabolism Disorders and Mitochondrial Dysfunction in Melanoma

佐伯, 彩華

<https://hdl.handle.net/2324/7363716>

出版情報 : Kyushu University, 2024, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : Creative Commons Attribution 4.0 International



氏 名 : 佐伯 彩華

論 文 名 : 4-Octyl Itaconate Attenuates Cell Proliferation by Cellular Senescence *via* Glutathione Metabolism Disorders and Mitochondrial Dysfunction in Melanoma

(4-オクチルイタコン酸はグルタチオン代謝機構の破綻とミトコンドリア機能障害を介して細胞老化を誘導することでメラノーマの増殖を阻害する)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

イタコン酸 (IA) は、クエン酸回路中の中間産物であるアコニット酸から *cis*-アコニット酸脱炭酸酵素 (ACOD1) を介して合成される。これまでIAのがんにおける重要性は十分に理解されておらず、さらに、多くの研究で膜透過型IAとして4-オクチルイタコン酸 (OI) が用いられてきたが、IAとOIの生理活性の違いに関する詳細な検証もほとんど行われていない。そこで本研究では、IAおよびOIのメラノーマ細胞 (B16) に対する直接的な作用を調べた。

まず *in vitro* において、OI投与でB16の増殖は有意に抑制され、トランスクリプトーム解析の結果、OI処理によりグルタチオン代謝関連遺伝子の発現が変化していることが明らかになった。実際にOI処理により細胞内のグルタチオン濃度が低下しており、活性酸素種の蓄積も確認した。さらに γ -H2AXと β -ガラクトシダーゼの発現が増加したことから、DNA損傷と細胞老化が誘導されたことが示唆された。さらに、B16のミトコンドリア呼吸能がOI投与によって有意に低下することを示した。なお、それぞれの結果においてIAはOIと同様の効果を示さず、IAはB16に対して影響を与えないことを確認した。また *in vivo* では、OIの腹腔内投与により皮下移植後のB16の増殖が抑制され、OIを投与したマウスの腫瘍組織では γ -H2AXの発現が増加した。一方で、OI投与による影響はメラノサイトおよび正常組織ではほとんど認められなかった。さらに、*Acod1*を過剰発現させたB16と*Acod1*欠損マウスを用いた検証により、外来性イタコン酸だけでなく内在性イタコン酸もB16の増殖活性にほとんど影響を与えないことを証明した。

この研究により、OIはグルタチオン代謝の破綻を介して抗酸化システムを阻害することで、がん細胞の増殖を抑制することが明らかになった。