

# 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)		
論文調査委員	主査	九州大学	教授 兼松 隆
	副査	九州大学	教授 重村 憲徳
	副査	九州大学	教授 川野 真太郎

### 論文審査の結果の要旨

イタコン酸 (IA) は、クエン酸回路のアコニット酸から cis-アコニット酸脱炭酸酵素 (ACOD1) を介して合成される。これまでに、がんにおける IA の役割は明らかにされていない。また、これまでの報告では、膜透過型 IA として 4-オクチルイタコン酸 (OI) などの IA 誘導体が用いられてきたが、IA と OI の生理活性の違いについても詳細な検証が行われていない。そこで本研究では、メラノーマ細胞を用いて、がん細胞に対する IA と OI の直接的な作用を調べている。

マウスメラノーマ細胞 (B16) を用いた培養細胞実験で、OI 添加は強力な細胞増殖抑制作用を示したが、IA は細胞増殖能にほとんど影響を及ぼさなかった。OI によるがん細胞増殖抑制メカニズムを調べるために、トランスクリプトーム解析を行った結果、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た。実際に OI 添加により細胞内グルタチオン濃度の低下、活性酸素種の蓄積が認められた。また、 $\gamma$  H2AX と  $\beta$ -ガラクトシダーゼの発現が増加したことから、OI が DNA 損傷と細胞老化を誘導することが示唆された。さらに、OI 添加群では、ミトコンドリア呼吸能の低下が認められた。

B16 担がんマウスを用いた実験では、OI 腹腔内投与により腫瘍増殖が抑制され、OI 投与群の腫瘍組織では  $\gamma$  H2AX の発現が増加していた。なお、正常メラノサイトや組織における OI 投与の有害性は、ほとんど認められなかった。さらに、Acod1 過剰発現細胞株や Acod1 欠損マウスを用いた検証により、外来性 IA のみならず、内在性 IA も B16 細胞増殖活性にほとんど影響しないことが証明された。

本研究により、OI はグルタチオン代謝機構の破綻を介して抗酸化システムを阻害することで、強力ながん細胞増殖抑制作用を発揮することが明らかになった。これらの基礎的実験結果は、OI の抗腫瘍作用が臨床応用に繋がることを示しており、新しい抗腫瘍薬開発の可能性を示すものである。よって博士 (歯学) の学位授与に値すると認める。