

別紙1-1

論文審査の結果の要旨および担当者

| | |
|------|---------|
| 報告番号 | ※ 甲 第 号 |
|------|---------|

氏 名 李 赞

論 文 題 目

Carbonic anhydrase 9 confers resistance to ferroptosis/apoptosis in malignant mesothelioma under hypoxia

(Carbonic anhydrase 9 は低酸素下の悪性中皮腫において
フェロトーシスとアポトーシスへの抵抗性を与える)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

近藤 豊 

名古屋大学教授

委員

中村 宗男 

名古屋大学教授

委員

木山 博賢 

名古屋大学教授

指導教授

豊田 伸哉 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

低酸素と酸性環境は、がん細胞の進化や増殖のために重要な微小環境である。Carbonic anhydrase(CA)は、二酸化炭素・水素イオン・重炭酸イオンのバランスをとる酵素である。今回、ヒト悪性中皮腫(MM)細胞株を使用して、鉄代謝の観点からCA9の意義を解析した。CA9の発現はMM細胞株ではMeT-5A中皮細胞株に比べて有意に高かったが、低酸素条件(1%)でさらに上昇し、触媒性2価鉄も増加した。CA9阻害剤(S4とU104)を使用すると、MM細胞の移動と生存率が低下すると同時に、*TRRC・IREB1/2・FPN1*が過剰発現し、*FTH/FTL*の発現は低下した。この発現パターンはErastin誘導フェロトーシスと類似していた。また、CA9阻害によりミトコンドリアとリソソームに触媒性2価鉄が増加し、ミトコンドリア分裂とオートファジー機構開始が観察されると同時に、ペルオキシドや脂質過酸化の増加が見られた。MMのCA9阻害による細胞死はdeferoxamine、ferrostatin-1、Z-VAD-FMKで有意に抑制されるため、フェロトーシスとアポトーシスが混合していると考えられた。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. オートファジーによる細胞基質のフェリチンの分解は、触媒性2価鉄の遊離とフェロトーシスに関与している。分裂を伴うミトコンドリアの鉄過剰は、CA9阻害に伴ってミトコンドリアフェリチンの分解を伴う鉄遊離の可能性を示唆しているが、今後の検討を要する。
2. MM細胞株においてCA9を阻害すると、48時間低酸素の条件下で、p62タンパク質レベルは著明に減少することを確認した。この結果は同時に発生するLC3Bのlipidationと合致し、オートファジーが進行していることを意味する。
3. MeT-5A不死化ヒト中皮細胞を使用して同様の検討を実施した。通常酸素条件下では、高濃度CA9阻害剤を使用したときのみ*TFRC・IREB2*発現増加と*FTH*発現減少を認めた。さらにこの場合は触媒性2価鉄の減少が見られ、非腫瘍細胞ではCA9が鉄恒常性維持にも関わっていることが示唆された。

本研究は、悪性中皮腫の新たな治療標的に関して、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士(医学)の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

| | | | | |
|---|-----------------|------|-----------------|-------|
| 報告番号 | ※ 甲 第 | 号 | 氏 名 | 李 赞 |
| 試験担当者 | 主査 | 近藤 豊 | 副査 ₁ | 中羽 恭男 |
| | 副査 ₂ | 木山博資 | 指導教授 | 豊岡 伸哉 |
| (試験の結果の要旨) | | | | |
| <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 中皮腫細胞でCarbonic anhydrase 9を阻害するとミトコンドリアが鉄過剰となる機構について 2. Carbonic anhydrase 9 阻害後の中皮腫細胞におけるp62タンパク質のレベルについて 3. 正常中皮細胞におけるCarbonic anhydrase 9 阻害後の鉄代謝について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、生体反応病理学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p> | | | | |