

## 論文審査結果の要旨

氏 名： 中村 瑞穂

学位の種類：博士 (薬科学)

学位論文名：ポリアミン代謝より産生されるアクロレインの細胞毒性機序

審査委員 (主査)：柏木 敬子

(副査)：大熊 康修

(副査)：細川 正清

(副査)：梶渕 泰宏

本論文は、生物界に広く存在する細胞増殖因子であるポリアミン (プトレスシン、スペルミジン、スペルミン) の酸化分解により生じるアクロレインの細胞毒性機序解明を目的とした論文である。

ポリアミンは細胞内に mM オーダーで存在し、核酸、中でも RNA と相互作用し、主として蛋白質合成を促進することにより、細胞増殖因子として機能する。しかし細胞が障害を受けると RNA からポリアミンが遊離し、ポリアミンオキシダーゼ (スペルミンオキシダーゼおよびアセチルポリアミンオキシダーゼ) により酸化され、活性酸素の一種である過酸化水素と不飽和アルデヒドであるアクロレインを生じる。過酸化水素とアクロレインの細胞毒性を細胞培養系において比較したところ、アクロレインの方が過酸化水素に比べ、10 倍以上強い細胞毒性を示した。さらに脳梗塞患者の血漿中蛋白質抱合型アクロレインおよびポリアミンオキシダーゼが健常人に比べ有意に上昇することから、活性酸素よりアクロレインが主要な細胞障害物質であることが明らかとなってきた。

しかしながら、アクロレインの細胞障害機序に関しては不明な点が多いことから、本論文ではアクロレインの分子レベルでの細胞毒性機序解明を目指し、以下の点を明らかにした。1. マウス乳がん細胞 FM3A 及びマウス神経芽細胞腫 Neuro2a においてアクロレイン耐性細胞を樹立した。いずれの耐性細胞も細胞内グルタチオン量が上昇しており、細胞内のアクロレイン毒性解除物質としてグルタチオンが重要であることを明らかにした。2. FM3A 細胞でアクロレイン抱合を受ける蛋白質としてグリセルアルデヒドデヒドロゲナーゼ (GAPDH) を同定した。GAPDH はアクロレイン抱合を受けると核内移行シ آپトトーシスを引き起こした。アクロレインは細胞内 ATP 量を減少させると共に、GAPDH を不活化することで細胞死を引き起こし、これがアクロレインの細胞毒性機序の一つであることを明らかにした。

本論文は、特に高齢時における細胞障害物質の主体であるアクロレインの細胞毒性機序に関して、礎となる新発見を見出しており、医療応用にも繋がる価値ある博士論文である。

本学学長を含む教員や学生ばかりでなく、一般にも公開された公聴会を経て、審査委員による口頭試問を行い、中村瑞穂さんに博士 (薬科学) を授与することが決定された。