



Studies on effects of cesium on a proliferation and metabolism of human cervical carcinoma cells

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2022-05-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小林, 大輔 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000401

論文内容要旨 (和文)

学位論文題名	Studies on effects of cesium on a proliferation and metabolism of human cervical carcinoma cells (ヒト子宮頸癌細胞の増殖および代謝に及ぼすセシウムの影響に関する研究)
<p>本研究の目的は、ヒトの培養細胞に対する安定セシウム (Cs-133) の影響を調査することである。アルカリ金属元素のひとつであるセシウムの中でも、Cs-133 は臨床研究で検証されている有益な機能は知られていない。癌の代替療法として使用する場合、高用量では毒性を引き起こすことさえある。したがって、臨床現場で Cs-133 を治療に用いる前に、細胞に対する生物学的影響を明確に判断することが重要である。第1章では、元素としてのセシウム (Cs) の紹介、動植物における Cs 動態、Cs 療法等について概説する。第2章では、Cs が子宮頸癌細胞である HeLa 細胞の増殖に影響を与えることを示した。Cs は用量依存的に HeLa 細胞の増殖を抑制し、その抑制効果は可逆的であった。この研究の結果の一つは、解糖系が Cs の影響を受けていることを示唆するものであった。また、細胞分裂周期が約 1.6 倍に遅延していることが明らかとなった。一般的に腫瘍細胞の過剰な増殖は、大量のグルコースの消費によって支えられていると考えられている。つまり、腫瘍細胞は活発な解糖系活性を持ち、そこからエネルギーを得ているのである。筆者は Cs が細胞増殖を抑制することは、グルコースの代謝と密接に関係しているのではないかと予想した。これらの結果を受けて、第3章では解糖系に対する Cs の影響についてより詳細な研究を行った。この研究では、Cs 処理細胞における解糖系酵素活性の低下と解糖系代謝物の変化の両方を明らかにした。解糖系に関与する酵素のうち、Cs 処理により、少なくともヘキソキナーゼ、グリセルアルデヒド 3 リン酸デヒドロゲナーゼ (GAPDH)、ピルビン酸キナーゼ (PK)、乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) の発現量が減少し、GAPDH と PK の活性も低下していることを明らかにした。また、ピルビン酸から LDH によって産生される乳酸の濃度が低下し、NAD⁺の濃度が上昇した。一方、ピルビン酸と NADH の濃度には明らかな差は見られなかった。[NAD⁺]/[NADH]比は Cs 処理により増加し、このことは Cs 処理細胞において解糖速度が低いことを示している。これらの結果から、Cs 処理による細胞増殖抑制の要因の一つは、解糖系経路の抑制に起因すると考えた。したがって、Cs によって解糖系経路が抑制された細胞は、細胞増殖に必要な十分なエネルギーを解糖系から得ることができなかつたと考えられる。</p> <p>Cs 処理の影響は細胞に致命的ではなく、Cs を培養環境から除去すると細胞の増殖能力は回復した。このことから、Cs は軽度の細胞増殖抑制剤として利用できる可能性がある。また、Cs は生体内で重要な役割を果たしている K と同様の動きをすると推測されることから、Cs は多くの反応経路や部位に関係していると考えられ、今後さらなる検証が必要である。</p>	

(Cellular Physiology and Biochemistry, 2021, 55:477–488.)

学位論文審査結果報告書

令和4年2月14日

大学院医学研究科長 殿

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告します。

【審査結果要旨】

氏名 小林 大輔

学位論文題名 Studies on effects of cesium on a proliferation and metabolism of human cervical carcinoma cells
(ヒト子宮頸がん細胞の増殖及び代謝に及ぼすセシウムの影響に関する研究)

アルカリ金属元素の一つであるセシウム (Cs) は、福島第一原子力発電所の事故により放射性物質として広く知られるところとなったが、一般には非放射性のセシウム (^{133}Cs) として存在している。 ^{133}Cs は、20 世紀後半より、抗腫瘍効果を持つことがマウスの実験系などで報告されたこともあり、特に米国ではガンの代替治療として民間療法的に使用されることがある。しかしながら、その作用機序は、ほぼ不明であった。

本研究は、ヒト子宮頸がん細胞である HeLa 細胞を用い、まず、 ^{133}Cs 処理により用量依存的に細胞増殖が抑制され、その効果が可逆的であったこと、を示した。次に、そのメカニズムとして、腫瘍細胞の活発な解糖系活性に注目し、解糖系酵素の活性を測定したところ、 ^{133}Cs 処理により HK、PK、GAPDH、LDH の発現量低下など、解糖系を抑制していることを明らかにし、 ^{133}Cs による腫瘍細胞の増殖遅延は、解糖系の抑制により細胞増殖に必要な十分なエネルギーを得られないことによる、と結論付けた。

今後、細胞増殖の可逆的抑制や解糖系を調節するような実験系における実験手法として利用されることや、がん治療などへの応用も考えられ、さらなる発展が期待される。なお、本研究の主たる研究成果は、既に査読付き英文誌 International Journal of Experimental Cellular Physiology, Biochemistry and Pharmacology に掲載されている。

申請者から提出された「学位論文、参考論文、等」、及び、令和4年1月31日に行われた学位論文審査会における口頭発表、及び、文書による質疑応答において、3名の審査委員にて総合的に検討を行ったところ、申請者の論文は本学医学博士を授与するに値すると判定したので報告する。

論文審査委員	主査	鈴木	義行
	副査	苅谷	慶喜
	副査	渡邊	尚文