

氏名

後藤 峰明

**【背景】**

白血病細胞は低酸素条件である骨髄で増殖するが、低酸素条件下での細胞増殖やエネルギー代謝については不明な点が多い。また、一般的に低酸素条件では活性酸素(ROS)が産生されるが、ROSの白血病細胞への影響も明らかでない。

**【方法】**

まず4つの白血病細胞株(NB4、THP-1、HL-60、Kasumi-1)で、有酸素条件を21% O<sub>2</sub>、低酸素条件を1% O<sub>2</sub>として24、48時間培養後の細胞数を測定した。有酸素と低酸素での増殖に差がみられたNB4、THP-1について、Annexin Vを用いたアポトーシス解析、解糖系阻害薬の2-FDGまたは酸化的リン酸化阻害薬のoligomycin添加時の増殖抑制の検討、吸光度測定法によるグルコースや乳酸測定、CellROX Deep Red Reagentを用いたROS測定、GSH / GSSG-Glo Assayを用いたGSH / GSSG測定を行い、pyruvate dehydrogenase kinase 1 (PDK1)をWestern blot法で、cytochrome c oxidase subunit 4 (COX4)とミトコンドリアのプロテアーゼであるLONをRT-PCR法で確認した。

**【結果】**

NB4は、有酸素下に解糖系に依存している細胞で、48時間の低酸素下において増殖抑制がみられ、24時間でアポトーシス細胞が増加していた。低酸素下のNB4ではROS産生が増加し、ここにROS scavengerを加えるとアポトーシス細胞が減少した。また、ROSの産生のある場である酸化的リン酸化をoligomycinにて阻害すると、低酸素下のNB4で増殖抑制がみられなくなった。しかし、NB4を低酸素下で7日間培養し続けても死滅することはなく、GSH / GSSGは24時間の低酸素下よりも上昇(=酸化ストレスを軽減)していた。対照的に、THP-1は、有酸素下では酸化的リン酸化に大きく依存している細胞だが、48時間の低酸素下においてグルコース消費・乳酸産生を増やし増殖を促進させていた。ROS産生は酸素条件の違いによらず一定であった。解糖系阻害薬を添加すると低酸素下で有意な増殖抑制がみられ、酸化的リン酸化阻害薬では有酸素・低酸素に関わらず同程度の増殖抑制がみられた。THP-1は素早く低酸素下でPDK1を発現亢進し、解糖系への依存を強めて増殖を促進させる一方で、LONを介してCOX4アイソフォームを切り替えることにより、低酸素下でもROSを増加させずに酸化的リン酸化をも機能させていると考えられた。

**【結語】**

我々は白血病細胞が様々な経路で低酸素下に適応し生存することを示した。この結果は白血病細胞のエネルギー代謝をより深く理解し、新たな治療戦略を創造することに役立つだろう。