

## 活性酸素窒素種によるアポトーシス誘導のモデル化 Modeling of the apoptosis induction by reactive oxygen and nitrogen species

神田颯太, 川口悟, 村上朝之  
Hayata KANDA, Satoru KAWAGUCHI and Tomoyuki MURAKAMI

成蹊大学  
Seikei University

### 1. 序論

がん治療は低温大気圧プラズマの医療応用研究における重要なテーマの一つである。ここでは、プラズマによりがん細胞に与えられる様々な効果が検討されており、特に活性酸素窒素種(RONS)のアポトーシス誘導効果が注目されている<sup>[1,2]</sup>。また、プラズマと生体に関する先進的な数理研究として、プラズマが細胞内のレドックス(酸化還元反応)の恒常性およびエネルギー代謝に与える影響を検討する数理モデルが開発されてきた<sup>[3]</sup>。本研究では、細胞死を誘導する生化学反応にRONSの影響を加味した数理モデルを構築し、特にアポトーシス誘導に焦点を合わせた数値シミュレーションを行った。

### 2. モデリング

図1に零次元モデルのパスウェイの概略を示す。ここでは、主に外部刺激の受容体(FasL)を介した経路およびミトコンドリアを介した経路によるアポトーシス誘導をモデル化した。また、外部からのプラズマ因子としてミトコンドリアの膜電位を低下させシトクロムC(CytC)の放出を誘起するONOO<sup>-</sup>に注目した。

### 3. 結果

図2にCytC(ミトコンドリアから放出された)濃度の時間変化を示す。同図は、細胞内にONOO<sup>-</sup>がないとき(0 $\mu$ M)、CytCはミトコンドリアから放出されず、すなわちアポトーシスが誘導されないことを示す。一方、細胞内ONOO<sup>-</sup>の濃度が上昇した場合には、その濃度とともにCytCが早く放出される傾向を示す。細胞内に放出されたCytCはアポトソーム(Apoptosome)の形成を経てカスパーゼ3(Casp3)を活性化し、細胞死(アポトーシス)を引き起こす。

### 4. 結論

細胞死誘導の生化学反応にRONS反応を加味した数理モデル化し、特にONOO<sup>-</sup>がCytC放出およびCasp3の活性化を通してアポトーシスを促進する現象を検討した。

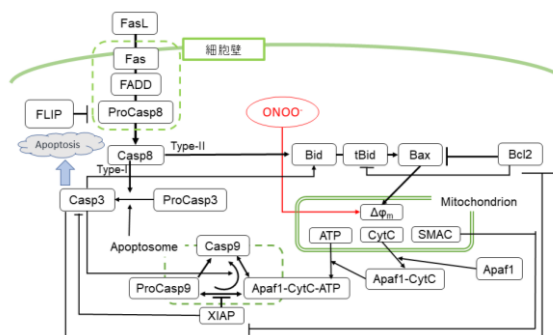


図1 パスウェイの概略

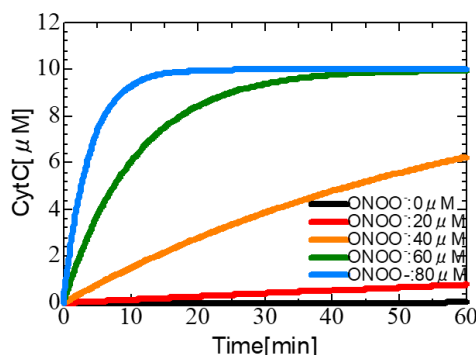


図2 CytCの濃度の時間変化のONOO<sup>-</sup>濃度依存性

### 参考文献

- [1] H. Tanaka et.al: J. Plasma Fusion Res. **91**, 776-779 (2015)
- [2] M. Keidar: Plasma Sources Sci. Technol. **24**, 033001 (2015)
- [3] T. Murakami, Sci. Rep. **9**, 17138 (2019).