

氏名	紀 計 二
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第3189号
学位授与の日付	平成10年3月25日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Immortalization of mutant p53-transfected human fibroblasts by treatment with either 4-nitroquinoline 1-oxide or X-rays (4-ニトロキノリン1-オキサイドもしくはX線処理による変異p53 遺伝子導入ヒト線維芽細胞の不死化)
論文審査委員	教授 田中 紀章 教授 清水 憲二 教授 関 周司

学位論文内容の要旨

正常ヒト細胞の不死化における p53 およびその関連遺伝子の役割を明らかにするために、変異 p53 遺伝子を導入した正常ヒト線維芽細胞を 4-ニトロキノリン 1-オキサイド (4NQO) もしくは X線処理により不死化させ、p53 や細胞周期関連遺伝子の発現の変化を調べた。変異 p53 遺伝子の導入のみでは細胞は不死化しなかったが、4NQO や X線処理を追加すると細胞は不死化した。また 4NQO や X線処理のみでは細胞は不死化しなかった。以上のことより p53 遺伝子の変異がヒト細胞の不死化に重要な役割を果たしていることが分かった。これらの不死化細胞では野生型の p53 遺伝子の発現は認められなかった。p21 遺伝子の発現は著明に減少しており、その結果 cdk2 および cdc2 キナーゼ活性が増強していた。p16 遺伝子の発現には変化を認めず、p16 はこれらの細胞の不死化の過程には無関係と思われた。cdc2, cdk2, cdk4, cdk6 や cyclin A および cyclin D1 などの細胞周期関連遺伝子にも、発現タンパク総量に変化は認められなかった。これらのことより、ヒト細胞の不死化の過程には、細胞周期を促進する遺伝子の変化よりもむしろ細胞周期を抑制する遺伝子の機能喪失の方がより重要な役割を演じていることが推測された。

論文審査結果の要旨

本論文は正常ヒト細胞の不死化における p53 およびその関連遺伝子の役割を解析したものである。正常ヒト線維芽細胞株 OUMS-24 第 21 継代目の細胞に codon273 に変異を有する p53 をリン酸カルシウム共沈殿法により導入し、2つのクローンを誘導した。それぞれのクローンを 4NQO、X線照射したところ比較的容易に細胞の不死化が達成された。p53 の導入だけでは老化までの細胞分裂回数の増加のみみられただけで不死化は起こさなかった。また 4NQO、X線処理だけでは老化に至る分裂回数の延長のみみられなかった。以上の事実より変異 p53 遺伝子の存在がヒト線維芽細胞の不死化に重要な働きをしていることが示された。

本論文は不死化の機構を解析する有用なモデルを提供するもので、よって本研究者は博士 (医学) を受ける資格のあるものと認める。