

氏名	香川 俊 輔
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第1672号
学位授与の日付	平成9年9月30日
学位授与の要件	医学研究科外科系外科学（一）専攻 （学位規則第4条第1項該当）
学位論文題目	p53 expression overcomes p21 ^{WAF/CIP1} -mediated G ₁ arrest and induces apoptosis in human cancer cells （ヒト癌細胞においてp53発現はp21 ^{WAF/CIP1} によるG ₁ 期停止に対し優位に作用しアポトーシスを誘導する）
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 難波 正義 教授 清水 信義

学位論文内容の要旨

細胞に野生型p53を発現させると細胞周期停止により増殖を停止させるかアポトーシスによる細胞死をもたらすことが知られている。p53遺伝子によって誘導されるp21遺伝子はp53の機能上重要な役割を担っていると考えられているが、p21とアポトーシスとの関係は未だ不明瞭である。p53による細胞周期制御とアポトーシス誘導におけるp21の機能について調べるため、リコンビナントアデノウイルスベクターを用いてヒトp53遺伝子、p21遺伝子の導入をヒト癌細胞株に行った。p21遺伝子の発現がヒト癌細胞株において増殖停止を起こすが、p21単独の発現ではアポトーシスを誘導し得ないことが確認され、p21はアポトーシスの誘導には積極的に関与していないと考えられた。また野生型p53の発現はp21により安定した細胞周期停止の状態にある細胞にアポトーシスによる細胞死を誘導できた。p53のアポトーシス誘導はp21によるG₁期停止よりも優位であり、G₁期停止している細胞を直接アポトーシスに導くことができることが確認された。

なお、本論文は共著論文であり、共著者の協力を得て完成したものである。

論文審査結果の要旨

本研究はp53による細胞周期制御とアポトーシス誘導におけるp21の機能について調べるため、リコンビナントアデノウイルスベクターを用いてヒト癌細胞にp53またはp21遺伝子を導入し、その効果を解析したものである。ヒト癌細胞においてp21遺伝子を発現させるとG₁期特異的増殖停止を引き起こすが、p21単独ではアポトーシスを誘導し得ないこと、すなわちp21はアポトーシスの誘導には積極的に関与していないことが明らかになった。また、野生型p53遺伝子を発現させるとp21によってG₁期停止を起こした細胞にアポトーシスを誘導することができた。このように、p53によるアポトーシス誘導はp21によるG₁期停止よりも優位であり、G₁期停止している細胞を直接アポトーシスに導くことができることが確認された。

以上のように、本研究はp53およびp21遺伝子産物の機能に関して新しい知見を発見したものであり、特にp53遺伝子による遺伝子治療に関して重要な基礎を提供したものと高く評価できる。

よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。