

氏名	村 中 式 部
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 2861 号
学位授与の日付	平成17年3月25日
学位授与の要件	医歯学総合研究科機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Involvement of Ceramide in the Mechanism of Cr(VI)-induced Apoptosis of CHO Cells (CHO細胞における六価クロム誘導のアポトーシス機構には セラミドが関与する)
論文審査委員	教授 岡田 茂 教授 西堀正洋 助教授 宮崎正博

#### 学位論文内容の要旨

六価クロム [Cr(VI)] は発癌性のある有毒物質であり、細胞内に取り込まれるとミトコンドリアで還元、代謝されて遺伝子を障害することが知られている。Cr(VI) の還元反応は、NADPH に依存し、同時に活性酸素が生成される。活性酸素には様々な生物作用があるが、アポトーシスとの関連が最近注目されている。また、ミトコンドリアがアポトーシスに深い関わりをもつことも明らかになってきた。特に、ミトコンドリアの膜透過性遷移は、ミトコンドリア内に存在するアポトーシス関連物質の放出に重要であることが判明している。本研究は Cr(VI) によるアポトーシス誘導機構の解析を目的とし、chinese hamster ovary (CHO) 細胞を用いて次の結果を得た。

Cr(VI) は酸性スフィンゴミエリナーゼを活性化し、スフィンゴミエリンからのセラミド生成を亢進させた。この初期反応は、サバイバルキナーゼである Akt の活性阻害と、それに付随したカスパーゼ-8の活性化を誘導した。また、Cr(VI) はカスパーゼ-8につづくカスパーゼ-9およびカスパーゼ-3 の活性化、DNA の断片化を促進した。これら一連のアポトーシスに関連した現象は、ミトコンドリアの膜透過性遷移の特異的阻害剤である、サイクロスポリン A やトリフルオペラジンで抑制された。また、酸性スフィンゴミエリナーゼ阻害剤であるデンプラミンや、Akt を活性化する膜透過性 cAMP は、Cr(VI) によるカスパーゼ活性化や DNA 断片化を抑制した。

これらの結果から、Cr(VI) による CHO 細胞のアポトーシスは、ミトコンドリアの膜透過性遷移反応を通じて誘導され、その過程にセラミドやその代謝産物が重要な作用をもつことが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、Cr(VI) による CHO 細胞のアポトーシスは、ミトコンドリアの膜透過性遷移反応を通じて誘導され、その過程にセラミドやその代謝産物が重要な作用を持つことを示したものである。この研究は発癌性有毒物質である Cr(VI) の毒性機構について重要な知見を加えたものである。

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。