

氏名	田 原 正 一		
授与した学位	博 士		
専攻分野の名称	農 学		
学位授与番号	博乙第3989号		
学位授与の日付	平成16年 9月30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)		
学位論文の題目	酸化ストレスが関与する生体分子の傷害に対する応答		
論文審査委員	教授 馬場直道	教授 中島修平	教授 高畑京也

#### 学位論文内容の要旨

酸化ストレスによる生体分子の傷害と細胞や組織の応答との関係を明らかにすることを目的として研究を行った。大気に常に接している皮膚における脂質過酸化とDNA酸化損傷および抗酸化酵素活性の加齢に伴う変化をラットを用いて調べた。抗酸化酵素活性は有意な変化を示さなかったが、脂質および核DNAの酸化損傷が加齢に伴って増加し、酸化ストレスによる傷害が加齢に伴って蓄積することを示した。酸化ストレス感受性の高いと考えられるマウス脾細胞にX線を照射し、DNA酸化損傷および細胞死について感受性の低いヒト線維芽細胞と比較した。マウス脾細胞は損傷がある程度蓄積すると、アポトーシスを誘発することを見出した。また、損傷の修復が活発な再生肝中において通常の肝では検出できない修復酵素が存在することを見出した。皮膚疾患の光化学療法において、治療効果の原因であるソラレン誘導体とDNAとのクロスリンク形成を阻害せず、副生するDNA酸化損傷を抑制する抗酸化物質を検索した。エスクレチンとエピガロカテキンガレートがクロスリンク形成を阻害せずにDNA酸化損傷を抑制する可能性を見出したので、光化学療法における安全性向上への応用が期待される。本研究により以下のことが明らかにされた。ラット皮膚および食餌制限ラットの皮膚を用いる実験により、同じ組織でもエネルギーの摂取量を減少させると酸化ストレスが減少することを傷害物の蓄積の違いから明らかにした。脾細胞のように未分化な細胞では酸化ストレスによる傷害によって容易にアポトーシスを起こし、再生肝のように細胞分裂が盛んな組織では特別な除去機構によって傷害を修復する可能性を示唆する知見を得た。皮膚疾患の光化学療法で、紫外線照射による副作用である酸化ストレスによるDNA酸化損傷を選択的に抑制する可能性を有する抗酸化物質を見出し、光化学療法におけるリスク低減の可能性を示した。

## 論文審査結果の要旨

本研究は酸化ストレスによる生体分子の傷害と細胞や組織の応答との関係を明らかにすることを目的としている。加齢に伴い生体内の酸化損傷物量は変化すると考えられるが、若齢から老齢に至るまで検討した報告はなかった。そこで皮膚における脂質過酸化とDNA酸化損傷及び抗酸化酵素活性の加齢に伴う変化をラットで調べられた。抗酸化酵素活性には有意な変化が見られなかったが、脂質と核DNAの酸化損傷は加齢に伴って増加し、酸化傷害修復活性が加齢に伴い低下する可能性が示唆された。食餌制限を行ったラット皮膚では酸化損傷物の加齢に伴う蓄積は低減され、酸化ストレスの低下が寿命延長に關与する事が示唆された。細胞分裂が盛んで酸化ストレス感受性の高いマウス脾細胞にX線を照射し、DNA酸化損傷および細胞死について酸化ストレス感受性の低いヒト線維芽細胞と比較したところ、マウス脾細胞は酸化傷害修復活性が弱く、線維芽細胞には影響のない1 GyのX線照射でも酸化損傷を除去せずアポトーシスを誘導した。また、細胞分裂が盛んで酸化傷害修復活性の強い再生肝中では、通常の肝では検出されない細胞分裂時に特異的に誘導される修復酵素の存在を見出し、酸化ストレス感受性には酸化傷害修復系が大きく關与する可能性を示唆した。酸化ストレスの低下は酸化損傷の蓄積を抑制するという考えに基づき、臨床的に広く用いられる皮膚疾患の光化学療法において、治療効果の根拠であるソラレン誘導體とDNAとのクロスリンク形成を阻害せず、副生するDNA酸化損傷を抑制する抗酸化物質の検索をDNA水溶液で行った。その結果、天然クマリン化合物のエスクレチンと緑茶カテキンのエピガロカテキンガレートがクロスリンク形成を阻害せずにDNA酸化損傷を抑制する可能性を見出し、光化学療法における安全性向上への応用が期待された。以上の研究結果は、組織や細胞の酸化ストレス感受性はそれらの酸化傷害修復機構に大きく關与する可能性を示唆した。また、皮膚中の酸化損傷物は加齢に伴い蓄積するが、寿命延長効果のある食餌制限を行うと蓄積が抑えられ、同じ組織でもエネルギーの摂取量を減少させると酸化ストレスが減少することを明らかにした。さらに皮膚疾患の光化学療法では、適切な抗酸化物を用いることにより治療効果に影響を与えず、副作用である酸化ストレスによるDNA酸化損傷のみを低減するという治療への応用の可能性が示唆された。このように本研究は、酸化ストレスが關与する生体分子の傷害に対する応答という課題に対して、医学への応用の可能性を含め幾つかの重要な新知見を得たものであり、審査の結果、博士学位の価値が十分有るものと判断した。