

氏名	飯 島 幹 雄
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1518号
学位授与の日付	平成8年3月31日
学位授与の要件	医学研究科病理系細胞生物学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Mutation in p53 and deregulation of p53-related gene expression in three human cell lines immortalized with 4-nitroquinoline 1-oxide or ⁶⁰ Co gamma rays (4-nitroquinoline 1-oxideあるいは ⁶⁰ Co ガンマー線により不死化した3系のヒト線維芽細胞におけるp53 遺伝子の変異とp53 関連遺伝子の発現異常)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 関 周司 教授 赤木 忠厚

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

本研究の目的は、放射線照射や化学物質により不死化した細胞における、細胞周期調節機構、特に癌抑制遺伝子であるp53遺伝子とp53関連遺伝子について検討したものである。細胞増殖の制御にはp53タンパクやcyclin-cdk複合体のキナーゼ活性が関与していることは報告されているが、それらとヒト細胞の不死化との関係については不明な点が多く残されている。近年、p53タンパクにより発現が正に調節されている遺伝子としてsdi1/p21遺伝子が発見され、p53タンパクの細胞増殖抑制作用の一部はsdi1/P21タンパクによるcyclin-cdk複合体のキナーゼ活性抑制に基づくと考えられている。実際、本研究で用いた不死化細胞では、sdi1/P21遺伝子発現が著明に減弱し、cyclinA-cdc2キナーゼ活性は上昇していた。このことより、ヒト細胞の不死化には、p53タンパクを介した細胞増殖の制御系、特にキナーゼインヒビターであるsdi1/p21タンパクによるcyclin-cdk複合体のキナーゼ活性抑制の障害が重要であると考えられる。

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

本研究は放射線照射や化学物質により不死化したヒト細胞における細胞周期調節機構、特に癌抑制遺伝子p53とそれに関連する遺伝子群について検討したものである。

3例の不死化細胞株全てにおいてp53遺伝子ホットスポットにアミノ酸置換を伴う点変異があり、また変異型p53のみを発現していた。またこれら全てにおいて、p53によって正の発現調節を受けるmdm2とsdi1/p21の発現が著明に減弱しており、これらに正常sdi1/p21遺伝子を導入するとDNA合成が約60%抑制された。またこれらではc-myc, cdk2, cdk4の発現が高まっており、cyclin A 免疫沈降産物中のヒストンリン酸化活性も上昇していた。

これらのことから、ヒト細胞の不死化の機構の少なくとも一部にはp53タンパクを介した制御系、特にcdk 阻害因子sdi1/p21の機能不全が重要であることが示唆される。

以上の知見はヒト細胞の不死化におけるp53, p21の関与を明確に示したもので、価値ある業績であると認める。

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。