

氏名 平 本 晃 子

学 位 の 種 類 学 術 博 士

学 位 授 与 番 号 博甲第 758 号

学 位 授 与 の 日 付 平成元年 3 月 28 日

学 位 授 与 の 要 件 自然科学研究科生体調節科学専攻

(学位規則第 5 条第 1 項該当)

学 位 論 文 題 目 dNTP Imbalance Death
一細胞内 dNTP プールの不均衡に起因する DNA 二本鎖切断及び
細胞死について一

論 文 審 査 委 員 教授 早津彦哉 教授 土屋友房 教授 篠田純男
教授 榎本雅敏 教授 鳥居 滋

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

DNA 合成の前駆体であるデオキシヌクレオシド 3 リン酸 (dNTP; dATP, dGTP, dCTP and dTTP) の細胞内プールを人為的に乱すことで細胞 DNA の二本鎖切断及び細胞死が起こることを見出した。マウス乳癌由来 FM3A 細胞にチミジル酸合成酵素阻害剤である 5-フルオロデオキシウリジンを投与すると dTTP 及び dGTP の枯渇と dATP の蓄積が起こって細胞内 dNTP プールの不均衡が生じた。この dNTP プールの不均衡が生じた後に、DNA 二本鎖切断及び細胞死が起こった。この DNA 二本鎖切断は新たに誘導あるいは活性化されたエンドヌクレアーゼによって起こることが判った。更に、細胞内にはこのエンドヌクレアーゼのインヒビターが共存しており、DNA 二本鎖切断及び細胞の生死をコントロールしていることが示唆された。

また、デオキシアデノシンを細胞に投与しても同様の現象が認められたことから、この現象は dNTP プールに不均衡が起こった細胞に普遍的であることが判った。この細胞死を “dNTP Imbalance Death” と名付け一般化した。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

平本晃子は制がん剤 5-フルオロデオキシウリジン (FdUR) の作用機構を明らかにする目的で研究を行なった。培養細胞 FM3A に対して FdUR を働かせると細胞死が起こるがその前に細胞内 DNA の 2 本鎖切断が起こることを見出し、この切断が細胞死をもたらすものと考えた。そこでこの DNA 鎖切断の機構を調べたところ FdUR の作用でまず細胞

dNTP プールの不均衡（dTTP, dGTP の枯渇, dATP の増加）が起きることを見出した。さらにこれが引き金となって細胞内に恐らく 2 本鎖 DNA 切断酵素が生成されてくると予想されたが、実際、細胞抽出を分画して DNA 切断酵素の存在を証明することに成功した。

以上の結果は制がん剤 FdUR の作用メカニズムについて重要な新しい知見をもたらしたものである。これにつき平本晃子は学位論文を提出したので主査 1 名ならびに委員 4 名が慎重に審査を行なった結果、本論文提出者平本晃子は学術博士の学位を授与するのに適当であると認めた。