

氏名	TIN AUNG THAN
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 2444号
学位授与の日付	平成15年3月25日
学位授与の要件	医学研究科病理系病理学(一)専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	MONOCHLORAMINE INHIBITS ETOPOSIDE-INDUCED APOPTOSIS WITH AN INCREASE IN DNA ABERRATION (モノクロラミンはエトポシド誘発性のアポトーシスを抑制し、DNA 異常を増加させる)
論文審査委員	教授 佐々木 順造 教授 大本 堯史 教授 西崎 和則

学位論文内容の要旨

モノクロラミンは、活性化好中球が産生する生理的オキシダントの一つである。我々は、抗癌剤エトポシドで誘発されるアポトーシスに対するモノクロラミンの効果を検討した。Jurkat細胞を70 μ Mのモノクロラミンで処理し、24時間後にエトポシドを5-30 μ Mに添加し、アポトーシス、細胞形態、細胞のDNA量を検討した。モノクロラミンはエトポシドやカンプトテシンによるアポトーシスは抑制したが、スタウロsporinやFas刺激によるアポトーシスには影響がなかった。アポトーシスを免れた細胞は培養を継続すると増殖し、核の大小不同、断片化、多核化などの形態異常を示した。DNA量の解析では、異数体の増加が見られた。モノクロラミン処理24時間後に細胞周期を検討すると、S期の減少、G₀/G₁期の増加が見られた。同調培養実験では、エトポシドやカンプトテシンは、スタウロsporinやFas刺激に比べ、S期細胞に対し特に毒性が強かった。従って、S期細胞の減少がエトポシド誘発性アポトーシスの抑制の原因と考えられた。以上から、モノクロラミンはエトポシドの抗腫瘍効果を低下させ、DNA異常を持つ細胞を増加させる事によって悪性の進展や二次腫瘍の発生を促進させる可能性が示唆された。

論文審査結果の要旨

本研究は活性化好中球が産生する生理的オキシダントの1種であるモノクロラミンの、抗癌剤エトポシド等で誘発されるアポトーシスに対する効果をJurkat細胞を用いて検討したものである。モノクロラミンはエトポシドやカンプトテシンによるアポトーシスを抑制する一方、スタウロsporinやFas刺激によるアポトーシスには影響を与えなかった。アポトーシスを免れた細胞は培養の継続により増殖し、核の大小不同、断片化、多核化などの形態異常を示し、DNA量の解析により異数体の増加が見られた。同調培養実験により、エトポシドやカンプトテシンはS期細胞に対し毒性が強く、S期細胞の減少がエトポシド誘発性アポトーシスの抑制の原因と考えられた。

これらの結果は、抗癌剤エトポシド等の作用機構の解明について重要な知見を得たものとして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。