

氏名	實 迫 睦 美
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 号
学位授与の日付	平成16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	Cell cycle arrest by monochloramine through the oxidation of retinoblastoma protein (Rb蛋白の酸化を介した、モノクロラミンによる細胞周期停止)
論文審査委員	教授 吉野 正 教授 佐々木 順造 教授 許 南浩

#### 学位論文内容の要旨

細胞周期調節機構の障害は、炎症、組織修復、発癌に重大な影響をもたらす。我々は、活性化好中球が産生する生理的オキシダントのモノクロラミンによる、G<sub>1</sub>期での細胞周期停止の機構について検討した。Jurkat細胞をモノクロラミンで処理後24時間目には、G<sub>1</sub> arrestが観察された。モノクロラミン処理後3時間目には、retinoblastoma protein (pRb) の脱リン酸化が見られた。サイクリン、サイクリン依存性キナーゼ、及びその抑制蛋白の発現には著変がなく、pRbをリン酸化するkinase活性もほぼ一定であったが、pRbを脱リン酸化するphosphatase活性はわずかに増加した。また、モノクロラミンで酸化したrecombinant pRbはリン酸化を受けにくくなっていた。酸化したpRbのアミノ酸分析の結果、メチオニンが酸化されており、モノクロラミン処理したJurkat細胞の蛋白でもメチオニンの減少が認められた。以上のことから、直接的なpRbの酸化がモノクロラミンによる細胞周期停止の主要な原因であることが示唆された。蛋白のメチオニンの酸化は炎症や老化において報告されており、pRbの酸化による細胞周期の調節は様々な病態において起こっていると推測される。

#### 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モノクロラミンによるG<sub>1</sub>期での細胞周期停止機構について検討したものである。検索の結果、モノクロラミン処理したJurkat細胞では3時間後にRb蛋白の脱リン酸化がみられた。また、モノクロラミンで酸化したrecombinant pRbはリン酸化を受けにくくなった。酸化したpRbのアミノ酸解析の結果、メチオニンが酸化されており、モノクロラミン処理したJurkat細胞でもメチオニンが減少していた。この結果、直接的なpRbの酸化がモノクロラミンによる細胞周期停止の主要な原因であることが示唆された。

実験の目的、手法、結果とその解釈とも適切になされており、細胞周期調節機構に重要な知見を得たものとして価値のある業績と認める。

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。