

氏名	梶谷典子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博乙第 4229 号
学位授与の日付	平成19年12月31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)
学位論文題目	Mechanism of A23187-Induced Apoptosis in HL-60 Cells: Dependency on Mitochondrial Permeability Transition but Not on NADPH Oxidase (HL-60細胞におけるA23187誘導アポトーシスのメカニズム: NADPHオキシダーゼではなくミトコンドリア膜透過性遷移 への依存)
論文審査委員	教授 佐々木順造 教授 許南浩 准教授 近藤英作

#### 学位論文内容の要旨

本研究では、ヒト前骨髄性白血病細胞株 HL-60 を用いて、カルシウムイオノフォア A23187 によるアポトーシス誘導過程における活性酸素の作用について解析した。A23187 による細胞内カルシウムの上昇は、細胞内および細胞外に活性酸素種の生成を惹起するとともにアポトーシス様細胞死を誘導した。細胞外の活性酸素生成は NADPH oxidase の活性化を介していた。しかし、この細胞外の活性酸素の除去は A23187 によるアポトーシスを抑制しなかった。これに対して、細胞膜透過性の抗酸化剤による細胞内の活性酸素の除去やミトコンドリア膜透過性遷移 (MPT) に対する阻害剤の添加はアポトーシスを強く抑制した。

これらの結果より、A23187 誘導のアポトーシスでは細胞内カルシウムの上昇に伴う MPT に依存し、その MPT の孔 (pore) の開口にミトコンドリアなど細胞内で生成される活性酸素が重要な役割を果たしていることが明らかとなった。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は、ヒト前骨髄性白血病細胞株 HL-60 を用いて、カルシウムイオノフォア A23187 によるアポトーシス過程における活性酸素分子種の作用について研究したものである。本研究者は、A23187 による細胞内カルシウムの上昇が細胞内および細胞外での活性酸素分子種の生成を惹起するとともにアポトーシスを誘導すること、細胞外の活性酸素分子種の生成は NADPH oxidase の活性化を介するが、この細胞外活性酸素分子種の除去は A23187 によるアポトーシスを抑制しないこと、細胞内の活性酸素分子種の除去やミトコンドリア膜透過性遷移に対する阻害剤がアポトーシスを強く抑制することなどを明らかにし、細胞内に生成された活性酸素分子種がアポトーシス誘導の要因であり細胞外で生成された活性酸素分子種はその作用の無いことを明確にした。

これらの研究は、アポトーシスの分子機構における活性酸素分子種の役割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。