

氏名	李 君 武
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 3421 号
学位授与の日付	平成12年3月25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	Growth inhibitory effects of ATP and its derivatives on human fibroblasts immortalized with ^{60}Co - γ rays (^{60}Co ガンマ線により不死化したヒト線維芽細胞に及ぼす ATP 及びその誘導体による増殖抑制効果)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 二宮 善文 教授 岡田 茂

学位論文内容の要旨

以前、我々は ATP がヒト不死化線維芽細胞の増殖を正常ヒト線維芽細胞に比べより強く抑制することを報告した。ATP は P2 プリンレセプターを介して細胞に作用することが知られているので、ATP 及びその誘導体 (P2 プリンレセプター agonists) を用いて、ヒト不死化線維芽細胞の増殖抑制効果がどんな種類のレセプターを介して起こるのか調べた。本研究に用いた ATP 及びその誘導体は以下の7種類である: ATP; ADP; MeATP; BzATP; ATP γ S; 2-MeSATP; UTP。これらの物質の細胞毒性効果は ATP=ADP>ATP γ S>MeATP=BzATP の順であった。一方、2-MeSATP と UTP には細胞毒性効果は認められなかった。これらの事実より、ATP は細胞膜チャンネルや G タンパクの活性化に関与する P2x あるいは P2y プリンレセプターを介するシグナル伝達により細胞増殖抑制効果を発揮すると考えられる。つまり、カルシウムやカリウムイオンの細胞内増加、細胞膜の無極性化、イオンや代謝産物の細胞外への漏出、PI-PLC の活性化が起こると推定される。実際に、カルシウムチャンネル阻害剤 (nifedipine) や ATP 感受性カリウムチャンネル阻害剤 (glybenclamide) は ATP の増殖阻害効果を減弱した。また、ATP の増殖阻害効果はアポトーシスや cyclin/CDK インヒビター p21 とは無関係であることも明らかとなった。

論文審査結果の要旨

本研究は同じ研究室において先に見い出された ATP による不死化細胞増殖抑制の機構を明らかにするために、ATP の受容体に関する一連の解析を行ったものである。まず、ATP 及び他の6種の関連誘導体を用いてこの現象に関わる細胞外受容体の同定を試みた。これら7種の物質の阻害効果は ATP = ADP > ATP γ S > MeATP = BzATP >> 2-MeSATP = UTP であった。このパターンから、ATP は細胞膜チャンネルや G タンパクの活性化に関与する P2x または P2y プリンレセプターを介するシグナル伝達により細胞増殖抑制効果を発揮すると考えられた。この結果、細胞内の Ca $^{2+}$ 、K $^{+}$ イオン濃度の増加が引き起こされると考えられる。実際に、カルシウムやカリウムのチャンネル阻害剤は ATP の増殖阻害効果を減弱させた。このように、ATP は P2x、または P2y 受容体を介して信号を伝え、細胞内 Ca $^{2+}$ 、K $^{+}$ イオン濃度の増加によって増殖を抑制することが示唆された。なお、この細胞毒性はアポトーシスや cyclin/CDK 阻害因子である p21^{WAF} とは無関係であることも明らかにした。

以上のように、本研究は ATP による不死化細胞増殖抑制が P2 プリン受容体を介した信号伝達の結果起こる Ca $^{2+}$ 、K $^{+}$ イオン濃度の増加に関係することを解明し、その細胞毒性が単なるアポトーシスではないことを示唆したもので、意義のある研究成果と認めた。

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。