

氏名	平松 万尚
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 3094 号
学位授与の日付	平成18年3月24日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Monochloramine inhibits ultraviolet B-induced p53 activation and DNA repair response in human fibroblasts (ヒト線維芽細胞において、モノクロラミンはUVBによって誘発されるp53の活性化とDNA修復反応を抑制する)
論文審査委員	教授 田中 紀章 教授 清水 憲二 助教授 宮崎 正博

学位論文内容の要旨

モノクロラミン (NH_2Cl) は炎症に由来するオキシダントの一つで、細胞周期、アポトーシス、シグナル伝達にさまざまな影響を与える。我々は、正常ヒト二倍体線維芽細胞(TIG-1)でUVB照射によって誘導されるDNA修復反応に及ぼすモノクロラミンの効果について研究した。TIG-1にUVB ($20\text{mJ}/\text{cm}^2$) 照射すると、チミンダイマーが著明に増加し、24時間後には約半分に減少した。しかし NH_2Cl ($200\ \mu\text{M}$) を前処理しておくことで24時間後のチミンダイマーの減少が有意に減弱し、DNA修復の遅延が示唆された。また、UVB照射によりp53のSer15、20、37のリン酸化、p53蛋白の蓄積が生じたが、 NH_2Cl を前処理すると、これらもまた抑制された。さらにp53により発現が調節されている $p21^{\text{Cip1}}$ と *Gadd45a* もUVB照射で増加し、 NH_2Cl 前処理によって発現がほぼ完全に抑制された。MDM2はp53のE3ユビキチンリガーゼとして働くが、p53とMDM2の結合はUVBや NH_2Cl 前処理でもほとんど変化は無かった。UVB照射によるp53のリン酸化(Ser15、37)はATRにより触媒され、ATRはChk1のSer345をもリン酸化する。そのChk1のSer345のリン酸化も NH_2Cl 前処理により抑制されていた。ヒト細胞ではUVBによるDNA傷害はヌクレオチド除去修復で修復されることが知られており、以上の結果は、 NH_2Cl が、p53のリン酸化と蓄積を抑制することにより、ヌクレオチド除去修復を抑制することを示唆している。

論文審査結果の要旨

本研究は炎症に由来するオキシダントであるモノクロラミン(NH_2Cl)の細胞周期、アポトーシスに与える影響を検討したものである。正常ヒト二倍体線維芽細胞(TIG-1)を NH_2Cl ($200\ \mu\text{M}$)で前処理した後、紫外線(UV)照射すると、24時間後のチミンダイマーの減少が有意に減弱し、DNA修復の遅延が示唆された。またUVB照射によりp53のSer15、20、37のリン酸化、p53蛋白の蓄積が生じ、 $p21^{\text{Cip1}}$ と*Gadd45a*が増加したが、 NH_2Cl 前処理によって、これらの変化が抑制された。その機序として NH_2Cl がp53のリン酸化と蓄積を抑制することにより、ヌクレオチド除去修復を抑制することが示唆された。

本研究は、例えばヘリコバクター・ピロリ感染に於ける発癌機序を示唆するものであり、優れた成果と考える。

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。