

氏名	岡 宏 昭
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 4462 号
学位授与の日付	平成 24 年 3 月 23 日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Different responses to 5-fluorouracil in mutagenicity and gene expression between two human lymphoblastoid cell lines with or without TP53 mutation (TP53変異の有無が異なるヒトのリンパ芽球様細胞株間における5-fluorouracilに対する遺伝毒性及び遺伝子発現への反応性の差)
--------	---

論文審査委員	教授 西堀 正洋 教授 千堂 年昭 教授 那須 保友
--------	----------------------------

#### 学位論文内容の要旨

ヒトリンパ芽球様細胞由来の細胞株である WTK-1 細胞は *TP53* 遺伝子に変異しているが、WTK-1 細胞と同じドナーから分離された TK6 細胞は野生型 *TP53* 遺伝子を有している。今回、これらの細胞株を用い 5-fluorouracil (5-FU) に対する細胞株による感受性の違いを検討した。5-FU を 24 時間処理した WTK-1 細胞において 5-FU は遺伝子の突然変異を増加させたが、TK6 細胞では増加しなかった。また、5-FU の細胞毒性は WTK-1 細胞よりも TK6 細胞の方が強くみられた。マイクロアレイ及びリアルタイム PCR の解析から TK6 細胞では *TP53* の pathway に関連した遺伝子の変動がみられ、*p21*、*BAX* 及び *MDM2* も高発現したが、WTK-1 細胞では認められなかった。従って、*TP53* 変異型の細胞の方が野生型の細胞よりも 5-FU 抵抗性であり、遺伝子変異も起きやすいことが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

ヒトリンパ芽球様細胞由来の細胞株である WTK-1 細胞は、*TP53* 遺伝子に変異しているが、WTK-1 細胞と同じドナーから分離された TK6 細胞は野生型 *TP53* 遺伝子を有している。本研究では、これら 2 つの細胞株を用いて 5-fluorouracil (5-FU) に対する感受性の違いが検討された。5-FU を 24 時間処理した WTK-1 細胞では突然変異が増加したが、TK6 細胞では増加しなかった。5-FU の細胞毒性は WTK-1 細胞よりも TK6 細胞に強く出現した。マイクロアレイ及びリアルタイム PCR の解析から、TK6 細胞では *TP53* の経路に関連した遺伝子の変動が見られ、*p21*、*BAX* 及び *MDM2* が高発現したが、WTK-1 細胞ではそのような変化は認められなかった。以上の結果から、*TP53* 遺伝子変異を有する細胞の方が野生型の細胞よりも 5-FU 抵抗性であり、遺伝子変異も起こりやすいことが明らかにされた。

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。