

論文審査結果の要旨

論文提出者	(氏名) 力 武 美保子
論文審査委員	主 査 梅 津 桂 子 印
	副 査 大 野 純 印
	副 査 八 田 光 世 印
論 文 題 目	MLH1-mediated recruitment of FAN1 to chromatin for the induction of apoptosis triggered by O ⁶ -methylguanine.
<p>(論文審査結果の要旨)</p> <p>DNA 塩基対合のミスペアを認識するミスマッチ認識複合体は、複製エラー等を修復する反応の開始を担うと共に、特定のミスペアが誘導するアポトーシスに関与する。前者のミスマッチ修復に関しては試験管内再構成系を中心に分子機構の解明が進んでいるが、後者のミスマッチ認識依存性アポトーシスに関しては、生理学的意義やミスマッチ修復との関係等、未解決の部分が多い。本研究論文は、ミスマッチ認識複合体の構成因子である MLH1 と物理的に相互作用することで同定されたヌクレアーゼ FAN1 に着目し、ミスマッチ認識依存性アポトーシスにおける FAN1 の役割についてノックダウンによる解析を行ったものである。アルキル化剤 MNU 処理によって生じる O⁶-メチルグアニン (O⁶-meG) が修復されない細胞を利用し、複製後に生じる O⁶-meG : T ミスペア特異的に引き起こされるアポトーシスを解析する実験系を用いた。FAN1 は MLH1 を介して MNU 処理依存的にミスマッチ認識複合体に結合するが、その後の DNA 損傷チェックポイント ATR-CHK1 の活性化には、FAN1 依存性に単鎖 DNA が形成されるプロセスが重要であることを新規に示した点が高く評価される。O⁶-meG : T によるアポトーシスの分子機構については長年議論となってきたが、今回の結果は、ミスマッチ修復が繰り返される結果生じる二次的な DNA 損傷がアポトーシスを引き起こすとのモデルを強く支持すると同時に、FAN1 がミスマッチ修復の新たな構成因子であることを示唆するものである。更なる分子レベルの解析を進める方法等について、論文提出者自身が明確に展望している点も評価に値する。よって、本研究論文は学位論文として価値あるものと判断した。</p>	