

氏名	川 島 邦 裕
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2962号
学位授与の日付	平成8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	Transfected mutant p53 gene increases X-ray-induced cell killing and mutation in human fibroblasts immortalized with 4-nitroquinoline 1-oxide but dose not induce neoplastic transformation of the cells (4-nitroquinoline 1-oxide により不死化したヒト線維芽細胞における変異p53 遺伝子導入による放射線感受性の亢進と変異細胞の出現率の増加)
論文審査委員	教授 清水 憲二 教授 関 周司 教授 平木 祥夫

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

4-nitroquinoline 1-oxide により不死化したヒト線維芽細胞における変異p53 遺伝子を導入し、変異p53 遺伝子のヒト細胞に対する作用について検討した。変異p53 導入細胞はもとの細胞と形態的に違いがなく、増殖速度も同じであったが、放射線照射による細胞傷害性が約2倍に増加した。細胞の変異の頻度を6-thioguanine 耐性変異細胞の出現率で検討すると、変異細胞の出現率は約5倍に増加し、放射線を照射すると約10倍となった。しかし、軟寒天培地でのコロニー形成率の増加やヌードマウスでの造腫瘍性はみられなかった。以上のことより、変異p53 遺伝子の不安定性を誘導しているが、変異P53 遺伝子のみでは細胞を癌化することはできず、細胞の癌化にはさらに他の遺伝子の変異が必要であると考えられる。

なお、本論文は共著論文であり、共著者の協力を得て完成したものである。

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

本研究は4-NQOにより不死化したヒト線維芽細胞にdominant negative変異p53 遺伝子を導入し、その発現の効果を検討したものである。変異p53 遺伝子の導入と発現を確認した2クローンは元の細胞と形態や増殖速度に差異はなかったが、X線に対する感受性が増していた。また6-thioguanine耐性の突然変異出現率も5～10倍に増加した。しかしながらこれらのクローンは形質転換や造腫瘍能などの表現型を示さなかった。これらの知見から、変異P53 は遺伝子不安定性や修復に影響するが、それ単独では細胞を癌化できず、癌化にはさらに他の因子が必要であることが示された。

以上の研究はdominant negative p53の細胞癌化に及ぼす影響を再構成系で示したもので、多段階発癌を説明するデータとして評価できる。

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。