

氏名	中野久子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	理学
学位授与番号	博乙第3005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	Studies on X-ray-induced apoptosis in cultured mammalian cells (哺乳類培養細胞におけるX線誘発アポトーシスの研究)
論文審査委員	教授 大原 弘 教授 上島 孝久 教授 香川 弘昭 教授 大森 晋爾 教授 山口 恒夫

学位論文内容の要旨

X線誘発細胞死の解析を試み、コロニー形成法による放射線感受性が同一レベルの培養細胞であるにもかかわらず、MOLT-4N1細胞ではアポトーシス、M10細胞ではネクローシスとなることを明らかにした。なおM10細胞は、温熱(44°C以下)刺激によりアポトーシスを示した。MOLT-4細胞由来サブクローンで、X線感受性の最も高いサブクローン(MOLT-4N1)と最も低いサブクローン(MOLT-4N2)が、アポトーシスの発現時期に差があることを見出し、この特徴を利用してアポトーシス発現に関与する蛋白因子の解明を試みた。結果よりMOLT-4細胞のアポトーシスにおけるp53蛋白質の関与が示唆された。また、M10細胞のp53には、エクソン5に点突然変異があることを見出した。本研究結果は、MOLT-4細胞のX線及び温熱刺激誘発アポトーシスがp53依存性のアポトーシス、M10細胞の温熱刺激によるアポトーシスがp53非依存性のアポトーシスであることを強く示唆している。

論文審査結果の要旨

従来、放射線を受けた細胞の死については、細胞核構造の破壊を形態的特徴とする壊死と実用的な意味をもつ増殖死が定義されていた。最近になって遺伝的にプログラムされた能動的な細胞死、アポトーシスが放射線に因っても起こることが明らかになって来た。本論文は、2種の哺乳類培養細胞系、MOLT-4株およびM10株を用いて(1)X線照射によって確かに壊死と異なるアポトーシスが誘発されること、またアポトーシスは細胞の系統により特異的に誘発されること、(2)放射線治療に併用される温熱刺激(44℃以下)に対してアポトーシスは細胞株に非特異的に起こり、アポトーシスの分子的特徴であるDNAの断片化は核の変化に先だって段階的に起こるが細胞の系統および株によって発現時期が異なること、(3)X線によるアポトーシスの誘発に関与する蛋白質因子としてp53蛋白質とBcl-2について検定した結果、p53蛋白質がアポトーシスに先行して増加することが見い出され、同蛋白質がシグナルとして働いていること、さらにアポトーシスを起こさないM10株ではp53遺伝子のエクソンに点突然変異が検出されること、等々が明らかになった。これらの結果から、X線照射によるアポトーシスの誘発にはp53蛋白質が重要なシグナルとなっていると推察できる。従って、本論文は哺乳類細胞の放射線死について明瞭な定義を試み、その発現過程を分子生物学的に明らかにしたもので放射線細胞生物学に先端的な新知見を提供している。よって本審査会はこれが博士論文(理学)に値するものと判定する。