

Deoxyinosine triphosphate induces MLH1/PMS2- and p53-dependent cell growth arrest and DNA instability in mammalian cells

米嶋, 康臣

<https://doi.org/10.15017/1806851>

出版情報 : 九州大学, 2016, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : 全文ファイル公表済

氏 名：米嶋 康臣

論 文 名：Deoxyinosine triphosphate induces MLH1/PMS2- and p53-dependent cell growth arrest and DNA instability in mammalian cells

(デオキシイノシン三リン酸は哺乳動物細胞において MLH1/PMS2 と p53 に依存した細胞増殖遅延および DNA 不安定性を引き起こす)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

DNA 中のデオキシイノシン (dI) は、既に DNA に取り込まれたデオキシアデノシン残基の酸化脱アミノ化や複製時にヌクレオチドプールからデオキシイノシン三リン酸(dITP)が誤って取り込まれることによって生じる。そのプールから dITP を排除するために、哺乳動物はイノシン三リン酸分解酵素 (ITPA) のような特異的加水分解酵素を有している。以前の研究において、ITPA 欠損細胞では細胞増殖が抑制され、DNA 不安定性が生じることが示されている。これらの表現形メカニズムを解明するために、我々は ITPA 欠損ヒトおよびマウス細胞を用いた分析を行った。その結果、ITPA 欠損細胞における増殖抑制や核 DNA の一本鎖切断は MLH1/PMS2 に依存していることがわかった。ITPA 欠損細胞における増殖抑制は p53 にも依存しているが、MPG や ENDOV、MSH2 には依存していないこともわかった。ITPA 欠損により p53 タンパク質と p53 のよく知られた標的の一つである p21mRNA/タンパク質のレベルが有意に上昇し、これらも MLH1 に依存して起こっていた。さらに、MLH1 が p53 の基礎レベルを上昇させることによって細胞増殖停止を引き起こす可能性も示された。