

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

(別紙様式2)

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			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	伊藤 隆司
	副査	九州大学	教授	中山 敬一
	副査	九州大学	教授	康 東天

論文審査の結果の要旨

DNA中のデオキシイノシン(dI)は、既に取り込まれたデオキシアデノシン残基の酸化的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。ヌクレオチドプールから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。これらの表現型のメカニズムを解明するために、申請者らは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、ミスマッチ修復反応系の構成因子MLH1/PMS2に依存していることが分かった。ITPA欠損細胞における増殖抑制は、p53にも依存しているが、塩基除去修復反応を開始させるNメチルプリングリコシラーゼ(MPG)やオルタナティブ除去修復反応を開始させるエンドヌクレアーゼV(ENDOV)、ミスマッチ修復反応の構成因子MSH2には依存していないことも分かった。ITPA欠損によりp53タンパク質とそのよく知られた標的の一つである*p21* mRNAとp21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惹き起こす可能性も示された。

以上の結果は、ヌクレオチドプールの異常が惹起する細胞増殖障害やDNA不安定性のメカニズムに関する新しい知見を報告したものであり、この方面における意義ある業績と考えられた。

本論文についての試験においては、まず研究目的・方法・実験結果などについて申請者に説明を求めた。続いて、各調査委員が専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々の質問を行なったが、いずれについても概ね満足すべき回答を得た。

よって、調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。