

氏 名	木谷 昭彦
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第323号
学位授与年月日	平成22年3月3日
審 査 委 員	主査 教授 松本 健一
	副査 教授 本間 良夫
	副査 教授 宮崎 康二

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

シスプラチンは、DNAと直接結合することによるDNA損傷や、ミトコンドリアにおける活性酸素の発生によるDNAの酸化損傷により、種々の固形癌に対して、抗腫瘍活性を発揮することが知られているが、一方、シスプラチンの長期使用による癌細胞におけるシスプラチン耐性の問題が、医療現場では起きている。本研究では、癌細胞のシスプラチン耐性を引き起こす分子機構をシスプラチン耐性子宮頸癌細胞株HeLa/CP4を用いて、またシスプラチンの標的細胞内小器官の一つであるミトコンドリアに着目して研究を開始した。まず、HeLa/CP4細胞の特性を調べたところ、親株と比較してHeLa/CP4細胞において、HMG box 蛋白ファミリーに属するミトコンドリア転写因子A (mtTFA) と、抗酸化因子の一つであるチオレドキシン2 (TRX2) の発現亢進が明らかとなった。mtTFAは、シスプラチン損傷DNAと結合し、ミトコンドリアDNAの修復や維持に関与する転写因子である。次に、mtTFAがTRX2とそのHMG-box1を介して直接結合することを、共免疫沈降法及びGST-pulldown アッセイ法により明らかにした。さらに本研究では、mtTFAのDNAへの結合が、シスプラチンによるDNA損傷や酸化損傷より引き起こされ、mtTFAのDNAへの結合能は、TRX2の付加によりさらに亢進する事を、ゲルシフトアッセイにより明らかにした。また、このmtTFAのTRX2依存的DNA結合能の亢進は、mtTFAのレドックス（酸化・還元）制御欠失変異体を用いても同様に生じることより、レドックス制御とは独立して引き起こされている事が明らかとなった。これらの結果は、TRX2がレドックス制御を介して抗酸化防御因子として機能するのみならず、シスプラチンによるDNA損傷の修復に関わるmtTFAの機能を調節する重要な因子であることを示唆するものである。本研究は、癌細胞におけるシスプラチン耐性機構の解明に役立つ新たな知見を提供するものである。