

氏 名	あり よし けん た ろう 有 吉 健 太 郎
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 3142 号
学位授与の日付	平 成 19 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当
研究科・専攻	医 学 研 究 科 生 理 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Increased chromosome instability and accumulation of DNA double-strand breaks in Werner syndrome cells (ウェルナー症候群細胞でみられた染色体不安定性と DNA 二重鎖切断の蓄積に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教 授 武 田 俊 一 教 授 小 松 賢 志 教 授 松 本 智 裕

論 文 内 容 の 要 旨

Werner 症候群は WRN 遺伝子の欠損によって引き起こされるヒトの遺伝的早老症であるが、Werner 症候群患者由来初代培養細胞の染色体異常解析の結果から、Werner 症候群細胞では染色体異常が正常ヒト由来細胞よりも発生しやすく、なかでも二動原体染色体は、染色体断片を伴わないタイプのものが主であった。また、テロメア FISH 解析を行ったところ、テロメアシグナルを介して融合した二動原体染色体を確認したため、Werner 症候群細胞でみられる二動原体染色体は、テロメアの染色体末端の保護機能の異常によるものと推察される。また、同じくテロメア FISH 解析によって、Werner 症候群細胞では、テロメアシグナルの異常が正常細胞よりも高い頻度で出現しており、テロメアシグナルの増幅 (extra telomere signal :ETS) や、シグナル消失 (loss of telomere signal :LTS) 等の異常が出現しており、特に ETS は、細胞への酸化ストレスの負荷によって増加する現象であることが判明した。このテロメアシグナル異常の結果と併せ、Werner 症候群細胞は正常細胞と異なり、分裂回数の増加と共に細胞内の酸化ストレスが大幅に上昇していくことが判明した。これらの結果から、Werner 症候群細胞では、細胞内酸化ストレスが分裂増殖と共に亢進し、テロメアシグナル異常 (ETS) として検出されるテロメア構造異常を引き起こしたと考えられる。また、Werner 症候群細胞では DNA の二重鎖切断の蓄積亢進もみられ、この DNA 二重鎖切断の亢進は、還元剤であるアスコルビン酸を処理することで抑制されたことから、Werner 症候群細胞では、酸化ストレスの亢進によってテロメア構造異常と共に、DNA 二重鎖切断が引き起こされていることが判明した。

本研究の結果から、Werner 症候群患者由来細胞では細胞内酸化ストレスが分裂増殖に伴い異常な増加を来し、その結果テロメアにおける構造異常や、DNA 二重鎖切断の蓄積が亢進していることが考えられる。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

ウェルナー (Werner) 症候群は、WRN 遺伝子欠損に起因するヒト遺伝的早老症であり、患者の平均寿命が 40 歳程度と短く、かつ、高発がん性である。そこで申請者は、WS 細胞における早期老化機構の解明を試みた。

その結果、WS 細胞は、通常培養下であっても、正常細胞に比べ DNA 二重鎖切断や染色体異常の誘導頻度が高いことがわかった。WS 細胞で見られる二動原体染色体は、断片を伴わずテロメア融合によって生じていた。そこで、テロメア的不安定化を予想して、テロメア構造をテロメア特異的蛍光シグナルで調べたところ、WS 細胞は正常細胞に比べてテロメアシグナルの数的異常 (過剰及び欠失) が有意に高いことが明らかになった。この現象は、細胞老化の進行や酸化ストレスの負荷 (過酸化水素処理) によって促進され、ラジカルスクベンジャー処理 (ビタミン C) で減少する。そこで、細胞内酸化ストレスについて調べたところ、WS 細胞では、正常細胞に比べて老化に伴ってミトコンドリア数が増加し、膜機能も活性化し酸化ストレスが高まっていることが明らかになった。これらの結果から、申請者は、WS 細胞では WRN 機能の不全によって細胞内酸化ストレスの制御機構に異常が生じ、それが DNA 二重鎖切断や染色体異常の蓄積を促進することが早期老化や高発がん性の原因であると結論した。

以上の研究は、 ヒトにおける老化の機構研究の発展に寄与するところが多い。

従って、本論文は、博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 19 年 4 月 26 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。