

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	化学物質及び薬物誘発性ストレスが引き起こす LINE1 レトロトランスポジションの活性化
Title(English)	
著者(和文)	寺崎奈都子
Author(English)	Terasaki Natsuko
出典(和文)	学位:博士(理学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9402号, 授与年月日:2014年3月26日, 学位の種類:課程博士, 審査員:梶川 正樹,岩崎 博史,太田 啓之,駒田 雅之,相澤 康則
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9402号, Conferred date:2014/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第	号	学位申請者氏名		漏田 奈都子	
		氏名	職名		氏名	職名
論文審査 審査員	審査員	主査	梶川 正樹	講師	相澤 康則	講師
			岩崎 博史	教授		
			太田 啓之	教授		
			駒田 雅之	准教授		

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「化学物質及び薬物誘発性ストレスが引き起こす LINE1 レトロトランスポジションの活性化」と題し、遺伝毒性物質、細胞ストレス誘発物質、市販薬の中に、ヒト L1 転写及びレトロトランスポジションを活性化させるものがあることを見出したものであり、序論を含む全五章より構成されている。

第一章「序論」では、本研究の背景と目的について述べている。真核生物ゲノムに存在する長鎖散在性反復配列である転移因子 Long interspersed element (LINE) およびその転移機構モデルの概説がなされている。ヒトの LINE で最も多い L1 にはレトロトランスポジション活性を有するものがあり、L1 の挿入による遺伝子変異が原因の疾患が報告されていることが述べられている。また、benzo[a]pyrene、UV 照射、 γ 線照射、 H_2O_2 等、ストレスによりヒト L1 の転写やレトロトランスポジションが活性化されるという先行論文の知見が述べられている。そして、化学物質や薬によって誘発されるストレスが L1 のレトロトランスポジションを活性化し、生殖細胞や体細胞で機能遺伝子に L1 が挿入されることで、遺伝病、胎児奇形、癌などにつながる可能性がある旨と指摘している。ヒト L1 の転写及びレトロトランスポジションを誘導する化合物の探索を行うことが本研究の目的であると述べられている。

第二章「材料と方法」では、本研究で用いた材料及び実験の方法が述べられている。

第三章「結果」では、HepG2 細胞における L1 レポーター遺伝子実験において、遺伝毒性物質、細胞ストレス誘発物質、市販薬を含む 95 化合物の L1 転写への影響を評価した結果が示されている。L1 転写活性を 1.5 倍以上上昇させたのは、遺伝毒性物質 21 化合物のうち、benzo[a]pyrene、camptothecin、Merbarone、cytochalasin D、vinblastine、細胞ストレス誘発物質 27 化合物のうち cyclosporin A、diethyl malate、etomoxir、exo1、市販薬では、高脂血症治療薬である PPAR α アゴニストの bezafibrate、fenofibrate 及びシクロオキシゲナーゼ阻害作用で解熱鎮痛剤として使用されている diflunisal、flufenamic acid、salicylamide、sulindac であったと示されている。HeLa 細胞においても 2 化合物を用いて HepG2 と同様に L1 の転写が活性化されたことを示している。次に、分泌型ガウシアルシフェラーゼをレポーター遺伝子とするレトロトランスポジション検出系が、化合物のスクリーニングに有用であることを説明している。PCR 法、逆転写酵素阻害剤 AZT を用いてレトロトランスポジションが検出されていることを示している。転写を 1.5 倍以上活性化させた 15 化合物を含む 26 化合物のレトロトランスポジションへの影響を評価し、脂肪酸 β 酸化阻害作用によりミトコンドリア障害を誘発する etomoxir、シクロオキシゲナーゼ阻害作用で解熱鎮痛剤として使用されている salicylamide、PPAR α アゴニストである WY-14643 の 3 化合物が有意に L1 レトロトランスポジション頻度を上昇させたことを示している。

第四章「考察」では、転写を 1.5 倍以上上昇させた 15 化合物のうち、L1 レトロトランスポジション頻度を上昇させたものが 2 化合物であったことより、L1 のレトロトランスポジションが転写後に抑制されている可能性について述べている。また、エピゲノムへの影響を含めて評価するためには安定発現株を用いる必要があると指摘している。L1 転写及びレトロトランスポジションを有意に誘導する化合物が新たに見出され、市販薬においても転写及びレトロトランスポジション活性化が認められたことより、このような化合物が生体内に曝露された場合、生体内でレトロトランスポジションが活性化されてゲノム変異をもたらす可能性がある旨と述べている。ゲノム変異は重篤な副作用であることより、薬や化学物質の安全性評価において、化合物により誘発されるレトロトランスポジションの活性化のリスクを考慮していく必要があるのではないかと言及している。

第 5 章「まとめ」では、第二章から第四章で得られた結果及び知見を総括し、今後の展望を述べている。

以上を要するに、本論文では、L1 の転写及びレトロトランスポジションが日常に曝露され得る化学物質や薬剤により活性化される可能性を示しており、今後の医薬品や化学物質の安全性研究の発展に貢献するところが大きいものである。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として十分な価値があるものと認められる。