

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

学位申請者	清水 友里 【ライフサイエンス専攻 平成24年度生】	要 旨
論文題目	正常ヒト線維芽細胞HUC-F2における酸化ストレス耐性メカニズムの解明	<p>酸化ストレスは、生体高分子を酸化し障害を与えることが知られているが、酸化ストレスによって誘導される遺伝子の中には未だ機能が知られていないものも存在する。</p> <p>本学位論文は、酸化ストレスによるアポトーシスへの Nuclear receptor subfamily 4, group A, member 1 (NR4A1) の働きを、正常ヒト線維芽細胞 HUC-F2 を用いて初めて明らかにしたものである。</p> <p>酸化ストレスに対する生体のメカニズムを、遺伝子発現制御に注目して明らかにすることを目的とし、酸化ストレスによる遺伝子発現を DNA マイクロアレイで網羅的に解析した。その結果から、酸化ストレスに応答した、未だにリガンドが同定されていないオーファン受容体の一種である NR4A1 遺伝子に着目し、RNAi 法を用いて NR4A1 遺伝子の発現を抑制して酸化ストレスに対する働きを検討した。フローサイトメーターで酸化ストレス下でのアポトーシス細胞を測定したところ、NR4A1 遺伝子の発現を抑制することにより、酸化ストレスによるアポトーシス細胞の割合が有意に上昇した。また、この時のカスパーゼの活性を測定したところ、アポトーシスを引き起こす経路の一つである外因性経路を調節するカスパーゼ-8 と-3 の活性が有意に上昇した。以上の結果により、過酸化水素による酸化ストレスの刺激で NR4A1 がカスパーゼ-8、-3 の活性を抑制することにより、主に外因性経路によるアポトーシスを抑制することが示唆された。</p> <p>尚、本学位論文の内容はすでに海外の学術雑誌 (Redox Report) に受理されており、学術的な意義については十分に認められている。</p>
審査委員	(主査) 教授 近藤 和雄	
	教授 香西 みどり	
	准教授 飯田 薫子	
	教授 村田 容常	
	教授 鈴木 恵美子	