



Title	p53-Dependent suppression of genome instability in germ cells
Author(s)	音在, 信治
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/34155
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏 名 Name	音在 信治
論文題名 Title	p53-Dependent suppression of genome instability in germ cells. (生殖細胞におけるゲノム不安定性の抑制はp53に依存する)

論文内容の要旨

〔目的(Purpose)〕

放射線による突然変異誘発は重要な発癌因子であり、そのメカニズム解明には多くの期待が寄せられている。しかしながら、巨大なゲノムDNAに誘発される突然変異は極めて稀な現象であり、通常遺伝子における解析は困難である。そこで、変異が誘発されやすい繰り返し配列の1つであるマイクロサテライト(Ms) DNAに注目し、放射線照射した固体の生殖細胞における変異を次世代固体で検出する系を構築し、変異誘発に関わる遺伝子の関与を検証

〔方法(Methods)〕

モデル実験動物としては、多数固体を容易に扱え、しかもノックアウト固体を作成可能なメダカを用いた。また変異誘発に関わる遺伝子としては、Msh2とp53を取り上げた。まず変異体メダカライブラリー逆遺伝学的手法を用い、Msh2、p53変異個体を樹立した。

野生株、Msh2変異体、p53変異体、Msh2・p53変異体に対し放射線2 Gy・4 Gy照射しMs変異を検出した。さらに精巢の切片を用い組織学的評価も行った。

〔成績(Results)〕

野生株において、2 Gy・4 Gy照射により線量に依存してMs変異が誘発される事を見出した。Msh2変異株はミスマッチ修復機構が欠損しているため、非照射での自然変異率が高いものの、放射線誘発変異頻度は野生株と差はなかった。p53変異株では自然変異率は野生株と変わらないものの、放射線誘発変異率は野生株よりも数倍高かった。

組織学的に放射線照射により精巣構造の変化を認めた。放射線照射により野生株、Msh2変異株では核の凝縮を認めTUNEL染色陽性を示し、対照的にp53変異株ではあまり認めなかった。

〔総括(Conclusion)〕

放射線照射によりマイクロサテライトの変異が誘発された。ミスマッチ修復遺伝子欠損することにより、自然発生の変異率の上昇は認めたが、一方で放射線による影響はあまり認めなかった。P53欠損により自然発生の変異率の上昇は認めなかったが、放射線誘発により変異率の著明な上昇を認めた。

以上の原因として、アポトーシスに関与している事が示唆でされる。

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 音在 信治	
論文審査担当者	(職) 氏 名 主 査 大阪大学教授 猪原 寿典 副 査 大阪大学教授 小川 和彦 副 査 大阪大学教授 辻 正 賢英
	論文審査の結果の要旨
	放射線による突然変異誘発は重要な発癌因子で、そのメカニズム解明には多くの期待よせられる。しかし突然変異は極めて稀な現象で、通常遺伝子における解析は困難である。そこで、変異が誘発されやすい繰返し配列の1つであるマイクロサテライト (Ms) DNAを用い、放射線照射した固体の生殖細胞における変異を次世代固体で検出する系を構築し、変異誘発に関わる遺伝子の関与を検証。 実験モデル生物はメダカを用い、逆遺伝学的手法にてMsh2変異体、p53変異体取得。 変異雄個体に放射線を照射し健常雌個体とクロスし次世代embryosにてMs変異を検出した。さらに精巢の切片を用い組織学的評価も行った。 野生株において、放射線線量に依存してMs変異が誘発される事を見出した。 Msh2変異株はミスマッチ修復機構が欠損しているため、非照射での自然変異率が高いものの、放射線誘発変異頻度は野生株と差はなかった。 p53変異株では自然変異率は野生株と変わらないものの、放射線誘発変異率は野生株よりも数倍高かった。 組織学的評価において、放射線照射により野生株、Msh2変異株では核の凝縮を認め・TUNEL染色も陽性だったが、対照的にp53変異株ではあまり認めずアポトーシスが抑制されている事が示唆された。 変異を検出する実験の系の構築と、また放射線誘発変異におけるアポトーシスの関連を指摘しており、今後の変異誘発のメカニズムの解明に役立つものと考え学位に値するものと認める。