



Title	Activation of p53 after irradiation impairs the regenerative capacity of the mouse liver
Author(s)	占部, 真貴子
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/87698
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	占部 真貴子
論文題名 Title	Activation of p53 after irradiation impairs the regenerative capacity of the mouse liver (放射線により活性化されたp53は肝再生を遅延させる)
論文内容の要旨 〔目 的 (Purpose)〕 切除不能肝悪性腫瘍への放射線治療の適応拡大が期待されているが、肝臓の放射線耐用量は低く放射線照射が肝再生に与える影響も明らかではない。そこで、放射線照射が肝再生に与える影響について検討した。 〔方法ならびに成績 (Methods/Results)〕 放射線を照射したマウスの肝臓ではp53が活性化し、下流のp21が誘導された。次にC57BL6/Jマウスに放射線照射24時間後に肝部分切除術を施行し、肝再生について評価した。放射線照射後に肝部分切除を施行したマウスでは、術後48時間後のPCNA、Ki67陽性肝細胞率、p-Akt、p-Erkの発現は有意に低く、肝再生は遅延した。肝部分切除術は、放射線照射の有無にかかわらず、HGFレベルを増加させ、Metを活性化したが、放射線照射されたマウスの肝臓では、放射線照射されていない肝臓よりもAktとErk1/2のリン酸化は低下した。HGF刺激下で培養したマウス正常肝細胞株BNL CL 2 (CL2) では、放射線照射によりAktおよびErk 1/2のリン酸化が低下し、細胞増殖が抑制された。siRNAによりp53をノックダウンしたCL2では、放射線照射による細胞増殖の抑制は改善した。一方で、p21をノックダウンしたCL2では放射線照射による細胞増殖の抑制は改善しなかった。肝細胞特異的p53ノックアウトマウスに対し、放射線照射24時間後に肝部分切除術を施行し、肝再生を評価した。放射線照射後に肝部分切除術を施行した肝細胞特異的p53ノックアウトマウスは、非照射肝部分切除施行マウスに比して、PCNA、Ki67陽性肝細胞率、p-Akt、p-Erkの肝臓における発現、肝再生に有意差を認めなかった。8週間の四塩化炭素投与で肝線維化を誘導した野生型マウスおよび同腹の肝細胞特異的p53ノックアウトマウスに対し放射線照射24後に肝部分切除術を施行したところ、術後7日目の生存率は肝細胞特異的p53ノックアウトマウスが有意に高かった。 〔総 括 (Conclusion)〕 放射線照射により活性化されたp53は肝再生を抑制した。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 占部 真貴子			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	竹内 龍一
	副 査	大阪大学教授	小川 和典
	副 査	大阪大学教授	江口 英利

論文審査の結果の要旨

切除不能肝悪性腫瘍への放射線治療の適応拡大が期待されているが、肝臓の放射線耐用量は低い。そこで本研究では、放射線照射が肝再生に与える影響について検討した。放射線を照射したマウスの肝臓ではp53が活性化し、下流のp21が誘導された。放射線照射後に肝部分切除を施行したマウスは、術後48時間後のPCNA、Ki67陽性肝細胞率、p-Akt、p-Erkの発現は非照射肝部分切除マウスに比し、有意に低く肝再生は遅延した。HGF刺激下で培養したマウス正常肝細胞株BNL CL2 (CL2) では、放射線照射によりAktおよびErk 1/2のリン酸化が低下し、細胞増殖が抑制された。p53をノックダウンしたCL2では、放射線照射による細胞増殖の抑制は改善した。放射線照射後に肝部分切除術を施行した肝細胞特異的p53ノックアウトマウスは、非照射肝部分切除施行マウスに比して、PCNA、Ki67陽性肝細胞率、p-Akt、p-Erkの肝臓における発現、肝再生に有意差を認めなかった。

以上から、放射線照射により活性化されたp53は肝再生を遅延させることを示した。

上記論文は、博士（医学）の学位授与に値すると考える。