

審査の結果の要旨

氏名 Hossain

Muktadir Shahid

本論文は、DNA トポイソメラーゼが真核細胞の細胞周期において果たしている、これまでには知られていなかった役割についての知見を論じている。DNA トポイソメラーゼは、DNA の超らせん構造の変換を触媒する酵素である。真核細胞の DNA トポイソメラーゼには、触媒する反応の様式によって、I 型及び II 型という異なる種類が存在している。本論文で扱われているのは、II 型トポイソメラーゼである。この酵素は抗ガン剤の標的として、医療上にも重要である。すでに II 型トポイソメラーゼは、複製が完了し、絡み合った状態にある DNA を分離させる段階において必要不可欠な役割を果たしていることが知られている。この過程は細胞周期の G2 期において進行する。本論文において申請者は、静止期(G0 期)にある真核細胞が S 期に移行する際に、この II 型トポイソメラーゼが必要不可欠な役割を演じていることを発見し、そのことが本論文の中心課題となっている。

本論文は、申請者自身の生命観を述べた序章に始まり、DNA トポイソメラーゼに関するイントロダクション、結果、並びに、考察、材料と方法、文献、の各章から形成されている。結果及び考察の項で述べられている研究成果は、(1) 静止期の哺乳動物細胞が DNA 複製を再開する際の DNA トポイソメラーゼ II の必要性、(2) DNA 複製の再開に至るまでに発現される哺乳動物細胞の遺伝子の中で、発現にトポイソメラーゼ II を必要とするものの同定、並びに、(3) 他の真核細胞における普遍性、に大別される。

まず最初に、申請者は、(1) の点について、DNA トポイソメラーゼ II の阻害剤である、ICRF-193 を用いて、静止期からの DNA 合成に対する効果を検討した。ICRF-193 は、細胞内の DNA の切断を誘起することなく DNA トポイソメラーゼ II による反応を阻害することが報告されている。申請者は、血清飢餓等の条件で細胞を静止期にさせ、さらに分裂を再開させる過程において、ICRF-193 が明瞭な阻害作用を示すことを発見した。さらに、DNA トポイソメラーゼ II 遺伝子の変異により、ICRF-193 に対して耐性となった細胞株を用いた場合には、静止期からの DNA 合成は、ICRF-193 により阻害されなかった。これらの知見は、哺乳動物細胞の DNA トポイソメラーゼ II が静止期(G0 期)からの DNA 複製に至るまでの過程において、必要不可欠な働きをしていることを示す、初めての結果である。

さらに、(2) について、申請者は、血清飢餓状態にある哺乳動物細胞に対して、血清を再添加した場合に誘導される遺伝子の中で、その発現が ICRF-193 により阻害されるものを検索した。その結果、*dbf4* 及び *cyclinA* 遺伝子について、ICRF-193 に対する感受性があることが判明した。静止期

にある細胞がどのような分子機構により分裂期にはいるか、という問題は、現代の生物学上の重要な課題のひとつである。申請者の研究は、この点について、解決の糸口を与えるものと評価することができる。

さらに申請者は、(3)の点について、ショウジョウバエの培養細胞、及び酵母細胞を用いて、静止期から分裂期に至る過程における DNA トポイソメラーゼ II の必要性の有無を検証した。その結果、ショウジョウバエの培養細胞では、哺乳動物細胞と同様、この酵素が静止期から分裂期への移行に必要であることが判明した。一方、酵母細胞ではその必要がなかった。これらの結果から申請者は、静止期から分裂期への移行におけるトポイソメラーゼ II の必要性の有無と、多細胞生物及び単細胞生物との相関について論じている。

以上、本論文は、高等真核細胞の静止期から分裂期への移行における DNA トポイソメラーゼ II の必要性を明らかにした点で、分子生物学、生化学、生物系薬学への寄与があると認められる。したがって、申請者の Hossain Muktadir Shahid に対して、博士(薬学)の学位を授与することが適当であると判定する。