

## 論文審査結果の要旨

論文提出者	(氏名) 森田 祥
論文審査委員	主査 北尾洋之 印
	副査 梅津桂子 印
	副査 八田光世 印
論文題目	FANCD2 counteracts O6-methylguanine-induced mismatch repair-dependent apoptosis
(論文審査結果の要旨)	
<p>アルキル化剤 N-methyl-N-nitrosourea (MNU)は、DNA 上のグアニン塩基の 6 位の酸素 (O<sup>6</sup>) に作用しメチル化することにより、C から T への変異誘発とミスマッチ修復因子に依存した細胞死を誘導することが知られている。本学位申請者は、O<sup>6</sup>-メチルグアニン修復酵素 MGMT を欠損したヒト子宮頸癌細胞株 HeLa MR 細胞を用いて、MNU 処理により DNA 上に発生した O<sup>6</sup>-メチルグアニンに対する細胞応答における FancD2 の役割についての詳細な解析を行なった。申請者は MNU 処理時に FancD2 がユビキチン化され、ミスマッチ修復因子 MLH1 と共局在する核内フォーカスを形成することを示した。さらに申請者は自ら樹立した FancD2 破壊株が MNU 感受性を示すこと、FancD2 破壊株が MNU 処理後 2 週目の S 期に強い進行遅延と G2/M 期進行阻害が見られた後、細胞死が誘導されることを明らかにした。また、このとき FancD2 破壊株で DNA 2 重鎖切断が発生すること、さらにこの DNA 2 重鎖切断が FancD2 欠損による停止複製フォーク崩壊と相同組換え修復因子 CtIP, Rad51 のリクルート不全によって発生するものであることを明らかにした。本研究は学術的に有意義であり、公開予備審査会において、研究の背景、目的、方法、結果及び考察に関して明確な説明がなされ、質疑に対して概ね適切な回答がなされた。一部の質問に対して回答が保留されたが、追加でレポートにて適切に回答がなされた。以上により、本研究は学位論文として適格であり、予備審査合格と判定した。</p>	