

2024年 2月 1日

学位論文審査並びに最終試験結果報告書

大学院歯学研究科長 古市 保志 殿

主査 中山 英二

副査 荒川 俊哉

副査 植原 治



今般 大内 健太郎 にかかわる学位論文審査並びに最終試験を行い下記の結果を得たので報告する。

記

- 学位論文題目 ヒト口腔扁平上皮癌細胞HSC2細胞と放射線抵抗性細胞HSC2-RへのDNA-PKcs阻害剤NU7441とRad51阻害剤IBR2を用いたDNA修復機構の検討
- 論文要旨 別添
- 学位論文審査の要旨 別添（様式第12号）
- 最終試験の要旨 別添（様式第13号）

以上の結果 大内 健太郎 は博士（歯学）の学位を授与する資格のあるものと判定する。

最終試験（学力の確認）の要旨

主査 中山 英二

副査 荒川 俊哉

副査 植原 治



氏 名 大内 健太郎

審査委員会において最終試験を行い、申請者の学力を確認したところ、学位論文に関する十分な知識と研究遂行能力を有すると認めた。以上の結果、申請者は博士（歯学）の学位を授与するに値すると判定した。

学位論文審査の要旨

主査 中山 英二
副査 荒川 俊哉
副査 植原 治



氏 名 大内 健太郎

学位論文題目 ヒト口腔扁平上皮癌細胞HSC2細胞と放射線抵抗性細胞HSC2-RへのDNA-PKcs阻害剤NU7441とRad51阻害剤IBR2を用いたDNA修復機構の検討

放射線抵抗性細胞の作用機序を検討するため、DNA損傷修復タンパク質特異的阻害剤を使用して、放射線抵抗性細胞株のDNA障害に対する反応を研究した。口腔扁平上皮癌細胞株HSC2と放射線抵抗性癌細胞株HSC2-Rを使用し、非相同末端結合(NHEJ)に関与するDNA-PKcsの阻害剤であるNU7441および相同組換え(HR)に関与するRad51の阻害剤であるIBR2を添加し、その後エックス線照射することで、DNA損傷修復機構を検討した。その結果、NU7441添加エックス線照射においてHSC2細胞およびHSC2-R細胞では、コロニー観察されなかった。この結果は、DNA-PKcs阻害剤であるNU7441がHSC2-R細胞の修復を低下させ、放射線抵抗性を減弱させたと考えられた。また、エックス線照射単独でのHSC2-R細胞のアポトーシスは、HSC2細胞よりも有意に低かった。阻害剤(NU7441またはIBR2)添加後エックス線照射すると、阻害剤添加によりHSC2-Rのアポトーシスは増加した。エックス線照射単独において、HSC2細胞およびHSC2-R細胞の γ H2AX陽性分画は、照射1時間後で増加したが、照射6時間後に急速に減少した。NU7441添加エックス線照射でもHSC2細胞およびHSC2-R細胞の γ H2AX陽性分画は、照射1時間後で増加した。それに対し、HSC2-R細胞では照射48時間後まで γ H2AX陽性分画は高値を示した。IBR2添加エックス線照射では、HSC2細胞およびHSC2-R細胞の γ H2AX陽性分画は、エックス線照射単独とほぼ同様の傾向を示した。HSC2-R細胞においてNU7441がDNA修復を妨げ、 γ H2AX陽性分画が減少しなかったと考えられた。細胞周期分析では、HSC2細胞では24時間後、G2/M期の細胞の割合は増加し、G0/G1およびS期の細胞の割合は減少した。その後G2/M期停止が確認された。しかし、HSC2-R細胞では、G2/M期の細胞は顕著には増加せず、G0/G1の細胞も大きな減少はなかった。この結果はNU7441を添加すると、HSC2-R細胞において、G2/Mチェックポイントで細胞周期が停止したままDNA修復が進行せず、倍数体細胞が増加していると考えられた。結論として、HSC2-R細胞の放射線抵抗性はDNA-PKcsが関与する非相同末端結合修復へ依存していると考えられた。

論文の審査において、申請者は主査ならびに副査から指摘された全ての項目に、適切に対応し、修正した。

以上より、本論文は適切な実験手法により得られた妥当な結果を記載しており、博士課程の学位論文として相応しいと考える。