

甲 第 号

仲川洋介 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲第号	氏名	仲川洋介
論文審査担当者	委員長	教授	長谷川正俊
	副委員長	教授	國安弘基
	委員	教授	細井裕司
	委員	教授	中島祥介
	委員	教授	桐田忠昭
	(指導教員)		

主論文

Depression of p53-independent Akt survival signals in human oral cancer cells bearing mutated p53 gene after exposure to high-LET radiation

p53 変異型ヒト口腔がん細胞における高 LET 放射線による p53 非依存 Akt 生存シグナルの抑制

Yosuke Nakagawa, Akihisa Takahashi, Atsuhisa Kajihara, Nobuhiro Yamakawa, Yuichiro Imai, Ichiro Ota, Noritomo Okamoto, Eiichiro Mori, Taichi Noda, Yoshiya Furusawa, Tadaaki Kirita, Takeo Ohnishi

Biochemical and Biophysical Research Communications

第 423 巻 第 4 号 654-660 頁 2012 年 7 月発行

論文審査の要旨

癌細胞は *p53* 癌抑制遺伝子の変異、欠失によって低 LET 放射線に抵抗性を示すが、高 LET 放射線に対しては *p53* の遺伝子型に関係なく放射線感受性でアポトーシスが誘導されることが知られている。細胞の生死には、死シグナルのみでなく、生存シグナルの存在も注目されているが、本研究は、低 LET 放射線の X 線と高 LET 放射線の鉄イオン線を比較することによって、高 LET 放射線照射の有効性における生存シグナルの関与を解明することを目的とした画期的な研究である。放射線の照射によって Akt-mTOR シグナル系に関連するタンパク質の量および活性が減少したが、X 線に比して特に鉄イオン線の照射において効率的に減少していること、G2/M 期における細胞周期の停止も鉄イオン線の方がより効率的であることを明らかにしている。さらにこれらの結果から、高 LET 放射線が低 LET 放射線よりも効率よく *p53* 非依存的アポトーシスの誘導および細胞増殖の抑制する機序においては、Akt 生存シグナル経路を効率的に抑制することが重要であることを示唆している。

本研究は、最先端の放射線治療技術のひとつである高 LET 放射線の有効性について、細胞生存シグナル経路抑制の関与を明らかにしたもので、分子生物学的な意義が大きいだけでなく、難治性癌の治療成績向上への応用、発展も期待され、医学博士の学位に値する有意義な研究と評価される。

参 考 論 文

1. Preoperative concurrent chemoradiotherapy for stages II-IV oral squamous cell carcinoma: a retrospective analysis and the future possibility of this treatment strategy
Tadaaki Kirita, Yasutsugu Yamanaka, Yuichiro Imai, Nobuhiro Yamakawa, Kumiko Aoki, Yosuke Nakagawa, Takahiro Yagyuu, Masatoshi Hasegawa
Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 41:421-428, 2012
2. Nitric oxide radical-induced radioadaptation and radiosensitization are G2/M phase-dependent
Xiaoming Su, Akihisa Takahashi, Natsuko Kondo, Yosuke Nakagawa, Toshiyasu Iwasaki, Guozhen Guo, Takeo Ohnishi
J. Radiat. Res. 52:609-615, 2011
3. siRNA targeted for NBS1 enhances heat sensitivity in human anaplastic thyroid carcinoma cells
Noritomo Okamoto, Akihisa Takahashi, Ichiro Ota, Ken Ohnishi, Eiichiro Mori, Natsuko Kondo, Taichi Noda, Yosuke Nakagawa, Hirokazu Uemura, Katunari Yane, Hiroshi Hosoi, Takeo Ohnishi
Int. J. Hyperthermia 27:297-304, 2011
4. Repair pathways independent of the Fanconi anemia nuclear core complex play a predominant role in mitigating formaldehyde-induced DNA damage

Taichi Noda, Akihisa Takahashi, Natsuko Kondo, Eiichiro Mori,
Noritomo Okamoto, Yosuke Nakagawa, Ken Ohnishi, Małgorzata Z.
Zdzienicka, Larry H. Thompson, Thomas Helleday, Hideo Asada,
Takeo Ohnishi

Biochem. Biophys. Res. Commun. 404:206-210, 2011

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに口腔外科学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 25 年 3 月 6 日

学位審査委員長

総合病態放射線腫瘍学

教授 長谷川正俊

学位審査副委員長

分子腫瘍病理学

教授 國安弘基

学位審査委員

耳鼻咽喉・頭頸部機能制

御医学

教授 細井裕司

学位審査委員

消化器機能制御・移植医

学

教授 中島祥介

学位審査委員（指導教員）

口腔・顎顔面機能制御医

学

教授 桐田忠昭