

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（歯学）	氏名	島袋 紀一
学位授与の条件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論文題目 Low-Dose-Rate Irradiation Suppresses the Expression of Cell Cycle-Related Genes, Resulting in Modification of Sensitivity to Anti-Cancer Drugs (低線量率放射線は細胞周期関連遺伝子群の抑制を介して細胞周期を標的とする抗がん剤感受性に影響を及ぼす)			
論文審査担当者			
主査	教授 太田 耕司	印	
審査委員	教授 宮内 睦美		
審査委員	教授 藤井 万紀子		
〔論文審査の結果の要旨〕 低線量率放射線の生物学的影響は、医用放射線利用と共に原子力発電所の事故以降特に注目されるようになったが、未だ不明な点が多い。本研究では、低線量率放射線が細胞に与える影響を遺伝子発現の観点から検討し、その詳細な分子機構を明らかにすることを目的とした。 本研究の結果を示す。低線量率放射線による TIG-3 細胞（ヒト肺由来線維芽細胞）の増殖抑制が認められたが、A549 細胞（ヒト肺由来腺がん細胞）では観察されなかった。疑似低酸素環境下では TIG-3、A549 細胞共に増殖が強く抑制され、低線量率放射線による影響は観察されなかった。RNA-seq 解析により、TIG-3 細胞の発現変動遺伝子数の線量率依存的増加が明らかとなったが、疑似低酸素環境下ではその変化が観察されなかった。エンリッチメント解析から、低線量率放射線により発現が半減した遺伝子群には細胞分裂、細胞周期、有糸分裂、AURORA B、FOXM1 経路に関連する遺伝子が多く含まれていることが明らかとなった。定量的 RT-PCR 法により、TIG-3 や A549 細胞での <i>AURKB</i> および <i>FOXM1</i> 遺伝子の発現低下を確認した。低酸素誘導性転写因子のノックダウン実験の結果、疑似低酸素では <i>HIF1A</i> 、 <i>EPAS1</i> 、 <i>DEC1</i> が <i>AURKB</i> と <i>FOXM1</i> の発現低下に関与している可能性が示唆されたが、低線量率放射線によるそれら発現低下への関与は明らかにならなかった。FACS 解析の結果、低線量率放射線により TIG-3 細胞と A549 細胞の G0/G1 期群が増加し、S 期と G2/M 期群が減少していた。一方、核染色により細胞周期を観察した結果、TIG-3 細胞では M 期の細胞数減少が観察されたが、A549 細胞では観察されなかった。疑似低酸素処理により、G0/G1 期群の減少、S 期群の増加が両細胞で認められ、G2/M 期群は TIG-3 細胞では増加したが、A549 細胞では減少しており、低線量率放射線と疑似低酸素が細胞種特異的に細胞周期を制御していることが示唆された。さらに、TIG-3 細胞では低線量率放射線による誘発微小核および死細胞の割合が増加していたのに対し、A549 細胞では観察されなかった。最後に、低線量率放射線または疑似低酸素処理がパクリタキセルおよびバラセルチブに対する感受性に与える影響を検討した結果、低線量率放射線は TIG-3 細胞において両薬剤に対する感受性を低下させたが、A549 細胞では影響が観察されなかった。 本研究から、低線量率放射線による遺伝子発現変動を介した細胞種特異的な細胞周期制御が、細胞周期を標的とする抗がん剤の感受性に細胞種で異なる影響を及ぼすことが明らかとなった。 以上の結果から、本論文は低線量率放射線の口腔癌治療への応用のための基礎的なデータを提供し、歯科放射線学ならびに関連歯科医学の発展に寄与するところが大きいと高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士（歯学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。			