

## 論文審査結果の要旨

論文提出者	(氏名) 中 嶋 宏 樹
論文審査委員	主 査 岡 部 幸 司 印
	副 査 日 高 真 純 印
	副 査 梅 津 桂 子 印
論 文 題 目	Low concentration of etoposide induces enhanced osteogenesis in MG63 cells via Pin1 activation
<p>(論文審査結果の要旨)</p> <p>抗癌剤等による DNA 損傷応答 (DDR) が引起こす骨分化誘導への影響については不明な点が多い。そこで本論文では、DDR 誘導作用を持つ Etoposide を用いて MG63 細胞 (ヒト前骨芽細胞株) における骨分化誘導を免疫染色法、分子生物学的手法、遺伝子ノックダウン法などを用いて in vitro 実験系で検討している。</p> <p>高濃度 (1~10 <math>\mu</math>M) の Etoposide 刺激では核内 <math>\gamma</math>H2AX の増加により DDR の活性化が認められ、細胞増殖活性の低下と細胞老化の誘導が観察された。一方、低濃度 (0.1 <math>\mu</math>M) Etoposide 刺激では <math>\gamma</math>H2AX がわずかに増大し軽度な DDR の活性化は認めるものの、細胞増殖活性低下や細胞老化誘導は観察されなかった。この低濃度 Etoposide 刺激では Runx2、Osterix、ALP 等の骨分化マーカーと異性化酵素である Pin1 の発現や活性化が亢進した。また、Pin1 遺伝子のノックダウンにより、Pin1 の発現低下と共にこれらの骨分化マーカーの発現が有意に抑制された。</p> <p>以上の結果より、低濃度 Etoposide 刺激による軽度の DDR 誘導が Pin1 活性化を介して骨分化を促進する可能性を示唆している。これらは生体へのストレス反応としての軽度の DDR 機構を理解する上で有用な知見であり、今後の骨分化機構における Pin1 と Runx2 の関係解明や抗癌剤作用への対応に繋がる意義ある取組みであると考えられる。</p> <p>よって、本論文は学位論文として価値あるものと認めた。</p>	