

# 論文要旨

|   |   |       |      |
|---|---|-------|------|
| 区分  | 甲   | 論文提出者 | 石井華子 |
| 論文題目  | Cisplatin-Induced Sonic Hedgehog Signaling Mediates Epithelial-Mesenchymal Transition in Hertwig's Epithelial Root Sheath Cells |       |      |
| <p style="text-align: center;">研究目的</p> <p>小児がん患者への大量抗がん剤投与により、しばしば歯の形成不全が生じる。歯根形成に関与するHertwigの上皮鞘（HERS）細胞が、抗がん剤投与により上皮間葉転換（EMT）様現象を介して、歯根発育が抑制されることが報告されている。そこで、本研究はCisplatin刺激によるHERS細胞でのEMT誘導およびその誘導経路について検討した。</p> <p style="text-align: center;">材料および方法</p> <p>HERS細胞株（HERS01a）に以下の実験を行った。1) CisplatinのHERS細胞への影響：CCK8assay細胞増殖活性と<math>\gamma</math> H2AX染色によるDNA損傷を検索した。2) Cisplatin(0, 0.5, 1.0 <math>\mu</math> M、24時間)によるEMT誘導：EMT誘導の陽性コントロールにはTGF-<math>\beta</math> (10ng/ml、24時間)刺激を用いた。CisplatinおよびTGF-<math>\beta</math>刺激後、上皮系および間葉系マーカーの発現を検索した。3) EMT誘導経路の検討：Glioma-associated antigen-1 (Gli1) siRNAを投与し、Cisplatin刺激HERS細胞におけるSonic hedgehog (Shh) /Gli1経路関連及びEMT関連因子の発現変化を検索した。</p> <p style="text-align: center;">結果</p> <p>1) 低濃度Cisplatin刺激細胞において、CCK8による増殖活性の低下はみられないが、核内<math>\gamma</math> H2AX陽性細胞数の増加を認めた。2) 低濃度CisplatinあるいはTGF-<math>\beta</math>刺激HERS細胞において、上皮系マーカーであるE-cadherin、CK14の発現低下を認めた。また、間葉系マーカーであるN-cadherinおよびVimentin発現は上昇し、同濃度cisplatinによるEMT誘導が確認された。3) Gli1 siRNAにより、E-cadherinの発現の低下及びVimentinの発現の上昇は認められず、EMTの抑制が明らかであった。また、Shh/Gli1経路下流のSnail発現も減弱した。</p> <p style="text-align: center;">考察</p> <p>低濃度Cisplatin刺激は、HERS細胞における細胞増殖活性は低下せず、軽度のDNA損傷が誘導された。TGF-<math>\beta</math>刺激と同様に、低濃度Cisplatin刺激HERS細胞においてもEMTが誘導され、この誘導に軽度DNA損傷が関与する可能性が考えられた。Gli1 siRNA投与のHERS細胞では、Cisplatin誘導性EMTが抑制された。すなわちEMTの誘導はShh/Gli1経路を介する可能性が示唆された。また、同経路のSnail発現もGli1 siRNA投与で減弱したことは、同経路がEMT誘導に関与することをサポートしているものと考えた。</p> <p style="text-align: center;">結論</p> <p>低濃度Cisplatin刺激はHERS細胞でのEMTを誘導した。Cisplatin誘導性EMTの発現機序の一部には、Shh/Gli1シグナル伝達経路が関与している可能性が示唆された。</p> |   |       |      |