

## 論文審査結果の要旨

論文提出者	(氏名) 石井華子
論文審査委員	主査 日高真純 印
	副査 稲井哲一朗 印
	副査 岡部幸司 印
論文題目	Cisplatin-Induced Sonic Hedgehog Signaling Mediates Epithelial-Mesenchymal Transition in Hertwig's Epithelial Root Sheath Cells
(論文審査結果の要旨)	
<p>小児がん患者が化学療法を受けると歯根の短根化をはじめとする多くの晩発障害を被る。Hertwig 上皮鞘 (HERS) は歯根形成に必要不可欠な組織であり、伸長と断裂の2つの過程を経ながら歯根形成を誘導する。しかしながら、抗癌剤投与に伴い HERS がどのような動態変化を起こすかについての詳細は明らかになっていない。</p> <p>本論文は、HERS 由来細胞株 HERS01a を実験材料に用いて、抗癌剤として広く利用される Cisplatin 投与後の細胞動態を生化学的ならびに細胞生物学的に解析したものである。その結果、低濃度 (0.5 <math>\mu</math>M) の Cisplatin で処理した HERS01a は、DNA 損傷は受けるもののその増殖は阻害されず、E-cadherin と CK14 の減少、N-cadherin と Vimentin の上昇が観察された。それと同時に Sonic Hedgehog (Shh), Gli1, Snail タンパク質の上昇を認めた。また、siRNA を用いて Gli1 遺伝子の発現を抑制すると、Cisplatin 投与後も E-cadherin の減少や Vimentin と Snail の上昇が抑制された。以上のことから、HERS01a では低濃度の Cisplatin 刺激により Gli1 を介した Shh シグナリングの活性化に依存した上皮間葉転換 (EMT) が誘導されることが明らかとなった。これらは抗癌剤による HERS での EMT 誘導と歯根形成障害を繋ぐ有用な所見といえる。</p> <p>公開発表会においては、論文提出者は研究の目的と実験手法、ならびに、それによって得られた結果と考察を明確に示し、質疑応答では多くの質問に対して的確に回答した。また、その時に不十分な箇所については、その後のレポート提出と改めて開いた非公開審査会において十分な回答が得られた。臨床応用をも含めて、本研究の今後のさらなる展開を大いに期待させるものであった。</p> <p>以上の結果をもって、本論文を博士 (歯学) の学位申請論文として価値のあるものと評価し、審査結果を合格と判定した。</p>	