

論文審査結果の要旨

論文提出者	(氏名) 吉田 瑞 姫
論文審査委員	主 査 日 高 真 純 印
	副 査 稲 井 哲 一 朗 印
	副 査 八 田 光 世 印
論 文 題 目	Etoposide-induced cellular senescence suppresses autophagy in human keratinocytes
<p>(論文審査結果の要旨)</p> <p>細胞の恒常性維持においてオートファジーと細胞老化が関与すると考えられているが、その関係性については明らかとなっていない。</p> <p>本論文は、ヒトケラチノサイト(HaCaT)を実験材料に用いて、DNA 二重鎖切断を引き起こす Etoposide (ETO)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。1.0 μM と 5.0 μM の ETO 処理したところ、細胞核内にγH2AX と53BP1の foci が濃度依存的に観察され、DNA 損傷が濃度に応じて生じていることが明らかとなった。その条件下で、DNA 損傷応答の活性化を ATM と p53のリン酸化ならびにp21 の高発現、オートファジーの誘導を senescence-associated β-galactosidase (SA-β-Gal)の染色、さらに、オートファジーの誘導を LC3 と Beclin-1 の活性化と Rubicon の抑制を指標に解析したところ、1.0 μM ETO 投与群では、オートファジーが誘導され、細胞老化が誘導されないこと、また、5.0 μM ETO 投与群では、細胞老化が誘導され、オートファジーが誘導されないことが明らかとなった。そこで、1.0 μM ETO 投与群でN-acetylcysteine (NAC)処理によりオートファジーを阻害したところ、p21 の高発現を伴いながら、細胞老化が誘導された。この結果は、オートファジーの活性化が細胞老化の誘導を抑制する可能性を示唆している。</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再度の面談において十分な回答が得られた。</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>	