



Title	優性阻害性p53変異体R248Qは口腔扁平上皮癌の運動浸潤能を増大させる [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	中澤, 誠多朗
Citation	北海道大学. 博士(歯学) 甲第11258号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/56193
Rights(URL)	http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Seitaro_Nakazawa_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏名 中澤 誠多朗

審査担当者 主査 教授 山崎 裕
副査 教授 進藤 正信
副査 教授 鄭 漢忠
副査 准教授 浜田 淳一

学位論文題名

優性阻害性 p53 変異体 R248Q は口腔扁平上皮癌の運動浸潤能を増大させる

審査は、上記担当者による申請者に対する提出論文と関連事項についての口頭試問により執り行われた。審査を行った論文の概要は以下の通りである。

癌抑制遺伝子 TP53 は転写因子 p53 をコードしている。TP53 はヒト癌の約半数で変異が認められており、その変異の多くがホットスポットと呼ばれる DNA 結合領域に集中していることが知られている。これらホットスポットに変異をもった p53 は通常、野生型 p53 結合 DNA 配列への結合能力を失う。さらに、このタイプの変異型 p53 は野生型 p53 の機能を喪失させる。これは優性阻害性 (DN) 変異とよばれ、口腔扁平上皮癌を含む様々な癌の予後リスク因子のひとつになっている。近年、DN 変異型 p53 は単に野生型 p53 の機能を阻害するだけでなく、新しい機能を獲得 (gain-of-function、GOF) していることがわかってきた。

これら過去の報告を踏まえ、申請者は、まず p53 のホットスポットのひとつコドン 248 に生じた優性阻害性変異 R248Q および R248W が舌癌由来細胞株 SAS に対して如何なる GOF を付与するのかを調べた。いずれかの変異型 p53 を SAS 細胞に導入し、増殖能、浸潤能、運動能および接着能を観察したところ、R248Q を発現させた SAS 細胞でのみ浸潤能、運動能および接着能の増強を認めた。一方、いずれの変異型 p53 を発現させても、SAS 細胞の増殖能には変化がみられなかった。次に内在性に R248Q を発現している舌癌由来細胞株 HSC4

および内在性に R248W を発現している下顎歯肉癌由来細胞株 Ca9-22 の変異型 p53 の発現を RNA 干渉法によって抑制し、同様の実験を行った。その結果、p53 の発現抑制によって HSC 4 細胞の浸潤能、運動能および接着能は低下するが、Ca9-22 細胞のそれらは変化しないことがわかった。

以上の結果より、申請者は優性阻害性 p53 変異体 R248Q が、口腔扁平上皮癌細胞の増殖能には影響を与えない一方で、浸潤能、運動能および接着能の獲得に関与していると結論した。また、その獲得機構の詳細は明らかにすることができなかったが、R248Q の発現に伴う細胞外基質と細胞接着分子との相互作用の変化が重要であることを示唆した。

論文審査にあたっては、申請者による学位論文要旨についての説明後、担当者により研究内容および関連事項についての質問を行った。主な質問事項は以下のとおりであった。

- 1) p53 結合配列依存的な転写活性化能の解析に用いたレポーターベクターの詳細について。
- 2) 細胞増殖能の解析に用いた WST 法の詳細と特徴について。
- 3) R248Q が口腔扁平上皮癌で悪性形質の獲得に関わる機序について。
- 4) 本研究の成果の臨床応用への可能性について。
- 5) 今後の研究の展望について。

これらの質問に対して申請者は、実験手技の詳細、予備的実験の成果および他家の報告などを交えて、適切かつ明快に回答したことから、研究の立案と遂行ならびに結果の解釈について、申請者が十分な能力を有していると判断された。

さらに審査担当者は、本研究の成果は今後の当該分野の研究の発展に大きく寄与するものと評価した。

学位申請者は、本研究を中心とした専門分野はもとより、関連分野についても十分な学識を有していることを審査担当者一同が認めた。よって、審査担当者一同は学位申請者は北海道大学博士（歯学）の学位を授与される資格があるものと認めた。