



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	口腔がん細胞のシスプラチン耐性化に伴う白金系抗がん剤及び強心配糖体に対する感受性の変化〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	義達, 理恵子
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第12611号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66159
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Reiko_Yoshitatsu_review.pdf, 審査の要旨



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 義達理恵子

審査担当者	主査	教授	鄭 漢忠
	副査	特任教授	鈴木邦明
	副査	教授	北川善政

学位論文題名

口腔がん細胞のシスプラチン耐性化に伴う白金系抗がん剤及び
強心配糖体に対する感受性の変化

審査は審査担当者全員出席のもと、はじめに申請者より提出論文の概要の説明が行われ、審査担当者が提出論文の内容および関連した学問分野について口頭により試問する形で行われた。審査を行った論文の概要は以下の通りである。

強心配糖体のひとつであり Na, K-ATPase の特異的阻害剤であるウアバインは DNA 修復機構である FA/BRCA 経路に対し抑制作用を示すと報告されている。また, Na, K-ATPase がシスプラチンの口腔がん細胞内への取り込みに関与しウアバインが Na, K-ATPase 活性を抑制するとシスプラチンの細胞内取り込み量が減少するという報告もある。ウアバインとシスプラチンの関係は DNA 修復機構, シスプラチンの細胞内輸送機構, Na, K-ATPase 活性阻害の 3 つの面から注目される。

ウアバインの共存による, がん細胞の白金系抗がん剤に対する感受性の変化を明らかにするため, 口腔がん細胞株(親株: H1, KB)及びシスプラチン耐性細胞株(耐性株: H1R, KBR)のシスプラチン, カルボプラチン及びネダプラチン(抗がん剤と総称)とウアバインに対する感受性の変化を検討した。細胞生存率を測定するために細胞内 ATP 量を測定した。

親株は低濃度の抗がん剤存在下で細胞数が減少したが, さらに濃度が上がると細胞数の減少が抑制される濃度域が存在した。一方, 耐性株は抗がん剤の濃度依存性に細胞数が減少するのみであった。親株及び耐性株はウアバインの濃度及び作用時間に依存して細胞数が減少した。適当な濃度の抗がん剤はウアバイン存在下での細胞数を回復させた。

以上のことから、H1 及び KB のシスプラチン耐性株はカルボプラチン及びネダプラチンに対する交叉耐性を示すこと、白金系抗がん剤には細胞生存率低下以外の作用があり、親株ではその作用を受けるが耐性株では失っていることが明らかになった。また、ウアバインと白金系抗がん剤は相互作用し、シスプラチン耐性化に伴い白金系抗がん剤及びウアバインの作用が変化することが示された。

審査担当者により研究内容および関連事項について、以下の質問がなされた。

- 1) H1, KB 細胞の由来
- 2) H1R, KBR の耐性域
- 3) 抗がん剤濃度が上昇すると耐性株に比して親株の耐性が上がる理由
- 4) ウアバイン存在下での H1 細胞の生存曲線が示す意味
- 5) ウアバイン存在下でシスプラチンのみが他の抗がん剤と違う挙動を示す理由
- 6) ウアバインの抗がん効果に関する報告の有無
- 7) 抗がん剤投与時の細胞の形態学的変化
- 8) 細胞生存率の測定法

これらの質問に対して申請者から適切かつ明快な回答および説明がなされたことから、研究の立案と遂行ならびに結果の収集とその評価について、申請者が十分な能力を有していることが確認された。申請者は、関連分野にも幅広い知識を有し発展的研究にも意欲的であり、今後の研究についての将来性も期待される。本研究業績はウアバインと白金系抗がん剤との併用療法の開発に寄与すること大であり、博士（歯学）の学位に値するものと認められた。