

甲 第 号

伊藤 宗一郎 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

	委員長	教授	國安 弘基
論文審査担当者	委員	教授	庄 雅之
	委員(指導教員)	教授	桐田 忠昭

主論文

Inhibition of the ATR kinase enhances 5-FU sensitivity independently of nonhomologous end-joining and homologous recombination repair pathways.

ATR 阻害は非相同末端結合および相同組換え修復と非依存的に 5-FU を増感する

Soichiro S Ito, Yosuke Nakagawa, Masaya Matsubayashi, Yoshihiko M Sakaguchi, Shinko Kobashigawa, Takeshi K Matsui, Hitoki Nanaura, Mari Nakanishi, Fumika Kitayoshi, Sotaro Kikuchi, Atsuhisa Kajihara, Shigehiro Tamaki, Kazuma Sugie, Genro Kashino, Akihisa Takahashi, Masatoshi Hasegawa, Eiichiro Mori, Tadaaki Kirita

Journal of Biological Chemistry. 2020 Sep 11;295(37):12946-12961.

論文審査の要旨

Ataxia-telangiectasia and RAD3-related protein (ATR)は、DNA 損傷に対して細胞周期を停止させる作用を有する。ATR の阻害は、5-FU の抗腫瘍効果を増強するが、本研究ではその機序を検討した。ヒト口腔扁平上皮癌細胞株を用いて 5-FU 処理を行うと ATR は活性化されたが、ATR をノックダウンすると DNA 損傷は増加し、S 期・G2/M 期での細胞周期の停止とアポトーシスの増加がもたらされた。ATR ノックダウンでは、非相同末端結合や相同組換えの因子の欠乏に対して相加的な細胞生存抑制が見られ、ATR はこれら DNA 損傷修復とは異なる分子動態を有することが示唆された。

公聴会では、5-FU 以外の抗癌剤における ATR 阻害の効果や ATR の DNA 修復以外の機能に関する質問に対して、DNA 損傷作用のある抗癌剤に対して 5-FU と同様の増感効果が期待されること、および、セントロメア安定性への関与が考えられることなど、適正な回答がなされた。

本研究により ATR の新たな機能が示唆され、抗癌剤増感の分子標的としてのメカニズムに対する理解が深められた重要な研究である。

参 考 論 文

1. BRCA2 protects mammalian cells from heat shock.

Nakagawa Y, Kajihara A, Takahashi A, Murata AS, Matsubayashi M, Ito S S, Ota I,

Nakagawa T, Hasegawa M, Kirita T, Ohnishi T, Mori E.

Int J Hyperthermia. 2018 Sep;34(6):795-801.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに口腔・顎顔面機能制御医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

令和3年3月9日

学位審査委員長

分子腫瘍病理学

教授 國安 弘基

学位審査委員

消化器機能制御医学

教授 庄 雅之

学位審査委員(指導教員)

口腔・顎顔面機能制御医学

教授 桐田 忠昭