

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口 乙口 口修	第389号	氏名	高野 栄之
審査委員	主査 羽地 達次 副査 伊賀 弘起 副査 石丸 直澄			

題目 γ tocotrienol prevents 5-FU-induced reactive oxygen species production in human oral keratinocytes through the stabilization of 5-FU-induced activation of Nrf2
(γ トコトリエノールは5-FUにより誘導されるNrf2を安定化させることにより5-FUによる口腔粘膜上皮細胞の活性酸素産生を抑制する)

要旨

癌化学療法によって引き起こされる口腔粘膜炎症は口腔扁平上皮癌の治療の際にみられる一般的な有害事象であり、本粘膜炎症の制御は治療成績の向上のためにも重要な課題である。口腔粘膜炎症の発症機構に関して様々なメカニズムが提唱されているが、その中に活性酸素(ROS)産生の関与も報告されている。

本論文では、ヒト正常口腔粘膜上皮細胞(RT7細胞)を用い、抗酸化作用を有するビタミンE誘導体 γ tocotrienol(γ T3)が、抗癌剤である5-FUにより誘導されるROS産生量の抑制を介し、口腔粘膜炎症発症を予防する可能性につき検討した。

癌細胞に対しては死滅効果を有し、正常細胞に対しては影響が少ない5-FU濃度を検索したのち一連の実験を行った。5-FU単独処理においてRT7細胞の増殖が抑制されるとともに活性酸素産生量は増大したが、抗酸化剤であるN-acetylcysteine(NAC)を併用すると活性酸素産生量が抑制されるとともに細胞増殖抑制が解除された。このことから5-FUによる細胞増殖抑制にはROSが関与していることが示唆された。更に、臨床応用しやすい薬剤として γ T3をNACの代わりに用いたところ、NACの結果と同様に活性酸素産生量は抑制されるとともに、細胞増殖抑制も解除された。この細胞増殖抑制解除機構をNrf2-Keap1系に着目して検索した結果、核内のNrf2発現は、5-FU単独処理では12時間で発現増強が見られたが、24時間では発現増強が解除された。一方、 γ T3を併用すると核内のNrf2発現は24時間まで持続して認められることがWestern blotting法ならびに免疫蛍光染色にて確認された。また、抗酸化酵素HO-1およびNQO-1のmRNA発現においても、5-FU単独処理では12時間まで増強が見られたが、24時間では著しい発現低下が認められた。しかし γ T3を併用すると24時間まで持続して認められた。

これらより、RT7細胞において γ T3は5-FUによって誘導されるNrf2活性を安定化させることにより、抗酸化酵素の活性を持続して発現させること、その結果として5-FU誘導ROS産生量を低下させ、細胞増殖抑制を解除させている可能性が示唆された。

本論文は、 γ T3が抗癌剤によって引き起こされる口腔粘膜炎症発症を予防する基礎的研究であり、将来の臨床へ向けての重要な知見と考えられる点で歯科医学の発展に寄与するところが多大であると考えられた。

よって博士(歯学)の学位授与に値すると判定した。