

最 終 試 験 の 結 果 の 要 旨

神奈川歯科大学大学院歯学研究科 顎顔面病態診断治療学講座 金 森 慶 亮に
対する最終試験は、主査 槻 木 恵 一 教授、副査 半 田 慶 介 教授、
副査 森 本 佳 成 教授により、論文内容ならびに関連事項につき口頭試問を
もって行われた。

その結果、合格と認めた。

主 査 槻 木 恵 一 教授

副 査 半 田 慶 介 教授

副 査 森 本 佳 成 教授

論文審査要旨

頭頸部扁平上皮癌において GPRC5B はグルコース飢餓における
ストレスによって誘導されるアポトーシスを抑制する

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

顎顔面病態診断治療学講座 金森慶亮

(指導：岩淵博史 准教授)

主査 槻木恵一 教授

副査 半田慶介 教授

副査 森本佳成 教授

論文審査要旨

G protein-coupled receptor (GPR) ファミリー1の1つである GPRC5B は、細胞外のグルコースを感知し、細胞内に情報伝達するセンサーとしての役割を有する。頭頸部扁平上皮癌を含む多くの悪性腫瘍は、生存や増殖するために多くのグルコースを必要とする。グルコース代謝に関与する GPRC5B は、糖尿病に対しては飛躍的に研究が進んでいるものの、この分子の癌に対する役割についてはほとんど報告されていない。そこで、グルコース依存的な生育をする頭頸部扁平上皮癌細胞株における GPRC5B の役割について、癌のグルコース代謝に着目し検討しようという目的は、新規性があり評価できる。

研究方法としては、data base よりヒト正常組織と扁平上皮癌組織の GPRC5B の情報を取得し遺伝子発現の検索を行っている。さらに、頭頸部扁平上皮癌細胞株である HSC-3、HSC-3-M3、Ca-9、SKN-3、SAT、SCC-4 を用いて、GPRC5B をリアルタイム PCR にて遺伝子発現を確認している。さらに、培地中のグルコース濃度依存的な細胞変化として、細胞生存アッセイを行いグルコースによる影響を確認している。また、GPRC5B の発現ベクターの構築と遺伝子導入を GPRC5B の遺伝子発現をほとんど認めない HSC-3-M3 細胞株に行い、ウエスタンブロットにより、GPRC5B の発現を確認後、グルコース含有培地での Mock 細胞と GPRC5B Ex 細胞の生細胞数、アポトーシス、ネクローシス細胞の検出を行い比較している。以上の様にヒト組織で GPRC5B の発現を確認した後、培養細胞を用いて GPRC5B 発現の意義を検討しており、将来の応用を念頭においた研究計画に基づく研究手法であり、適切であると判断した。また、統計手法も適切に用いられていた。

GPRC5B の遺伝子発現は、正常組織より癌組織で低下していた。培養細胞株の検討では、GPRC5B の遺伝子発現が高い細胞は低濃度のグルコースに抵抗性を示した。GPRC5B の発現の低い細胞に強制発現をした HSC-3-M3 では、グルコース抵抗性を獲得し、低栄養でもコントロールと比較し、アポトーシスを回避し、生細胞が多かった。これらの結果は、対照群を適切に設定し、また、内部コントロールとの比較なども行い合理的に導き出された結果であることを確認した。

以上の結果を受けて、GPRC5B は、ヒト頭頸部扁平上皮癌では正常組織より発現は低くなるが、頭頸部扁平上皮癌培養細胞の結果から、低栄養によるアポトーシス回避をするようになり、生存を維持する分子であることが明らかとなった。また、現在ケトン体療法を担癌患者に行うことがあるが、GPRC5B の発現が高い癌では奏功しにくい可能性も考えられる。この様に本研究において、細胞生存の延長は癌の予後に関与する可能性や、ケトン体療法に個別化を導入できる可能性なども考えられ、極めて今後の癌研究の発展に貢献する重要な意義を見出している。

本審査委員会は申請者が博士（歯学）の学位に十分値するものと認めた。