

## 論文審査の結果の要旨

氏名：酒 井 嶺

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：TFAP2E の過剰発現が歯肉癌由来株化細胞 Ca9-22 の増殖能と細胞周期に与える影響

審査委員：(主 査) 教授 鈴木 直 人

(副 査) 教授 佐藤 秀 一

教授 篠田 雅 路

教授 高橋 富 久

核内転写因子の activator protein-2 (AP-2)  $\epsilon$  をコードする transcription factor activator protein-2 $\epsilon$  (TFAP2E) は癌抑制遺伝子として機能しており、口腔扁平上皮癌 (OSCC) では TFAP2E の発現が低いほど予後が悪いという知見が得られている。しかし、TFAP2E が OSCC の増殖や進行を抑制する詳しい分子メカニズムは明らかにされていない。そこで、本研究は OSCC における TFAP2E の役割を解明する一助として、TFAP2E をヒト歯肉癌由来株化細胞 Ca9-22 に過剰発現させて、細胞増殖と細胞周期の変化について検討した。

Ca9-22 に TFAP2E 発現ベクターあるいはコントロールベクターを導入し、TFAP2E 過剰発現クローンとコントロールクローンの各 1 つを実験に使用した。両クローンを 96 well plate にそれぞれ播種し、継日的な増殖率と、抗癌剤の 1 つであるシスプラチンを加えたときの生存率の違いを WST8 アッセイによって評価した。また、細胞周期の分布と死細胞の割合はフローサイトメーターによって分析した。次に両クローンの細胞周期を二重チミジンプロックによって G1 期の終わりに、さらにノコダゾール処理によって M 期のはじめに同調させ、その後の周期の進行変化について比較した。なお、TFAP2E と cyclin B1 の遺伝子およびタンパク発現については real-time RT-PCR と Western blot によってそれぞれ検討した。

その結果、以下に示す結論を得た。

1. TFAP2E は Ca9-22 の細胞増殖を抑制した。
2. TFAP2E は Ca9-22 のシスプラチンに対する抵抗性に影響を及ぼさなかった。
3. TFAP2E は Ca9-22 の「G2 期」または「G2 期から M 期のはじめ」の進行を遅らせた。

以上のように、本研究は TFAP2E が OSCC の G2/M 期に作用し、細胞増殖を抑制することで、癌の進展を防いでいる可能性を示したもので、歯周病学ならびに関連する歯科臨床分野に寄与するところが大きいものと考えられた。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和 4 年 3 月 1 0 日