

## 学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 高阪 真路

主査 准教授 浜田 淳一  
審査担当者 副査 教授 佐邊 壽孝  
副査 教授 田中 伸哉  
副査 教授 高田 賢藏  
副査 教授 藤堂 省

### 学位論文題名

#### 癌遺伝子誘導細胞老化を回避する細胞の解析

ヒト正常細胞に癌遺伝子産物 Ras を強制発現させると、細胞周期の停止が観察される。この現象は、**oncogene-induced senescence (OIS)** と呼ばれ、発がん防御機構のひとつとして注目されている。本研究では、**OIS** の回避とがん化（悪性形質転換）の関連性を、ヒト正常二倍体線維芽細胞 **BJ** を用いて解析した。申請者は、本研究で得た以下の興味深い知見をわかり易く紹介した。まず、幹細胞性を有する細胞は **OIS** を回避すること、**OIS** を回避した細胞 (**OIS escaped cells, OISEC**) は悪性形質転換していないことを示した。つぎに **OISEC** が悪性形質転換していない原因として、**p16<sup>INK4</sup>** および **p53** が機能しており、DNA 損傷を受けた細胞や異数体細胞を排除する機構が働いていることを明らかにした。

発表後、副査の佐邊教授から、**OISEC** が出現する原因、**p53** の遺伝子変異の有無ならびに **BJ** 細胞を用いた理由についての質問があった。副査の田中教授は、**OISEC** が **OIS** に陥った細胞に由来しないことをどのように証明したのか質問した。副査の高田教授は、**OISEC** に再び **Ras** を導入すると **OIS** が引き起こされる理由について尋ねた。副査の藤堂教授より、本研究で得られた知見を臨床の場で役立てる手だてについて意見が求められた。最後に主査の浜田准教授から、細胞老化の分子マーカーに関する質問があった。

いずれの質問に対しても、申請者は実験で得られた結果や既報の論文等を引用し、適切に回答した。

この論文は、正常細胞のもつ発がん抑制機構を解明する上で重要な知見を提示しており、腫瘍生物学のさらなる発展に寄与するものと期待される。審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。