The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	がん転移抑制を修飾した放射線治療法開発の為の基礎的研究
Author(s)	皆巳, 和賢
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/50480
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

様式３

論　文　内　容　の　要　旨

〔 題　　名 〕

がん転移抑制を修飾した放射線治療法開発の基礎的研究

学位申請者　　皆巳　和賢

近年の放射線治療は、コンピュータや物理技術の進歩により、強度変調放射線治療（IMRT)、定位放射線治療など、腫瘍に限局した照射野設定と高線量化が可能となり、良好な局所制御が得られる様になった。更に、粒子線を用いた放射線治療により、今まで治療成績が不良であった腫瘍に対しても、良好な治療成績が得られている。しかし、外科療法と同様に局所療法である為、放射線治療後におけるがんの浸潤や遠隔転移に関しては未だ明確な指標がない。また、亜致死線量のX線照射により転移を促進する結果も報告されており、照射野辺縁のような低線量放射線が曝露される環境においては、放射線照射自体が転移の一因となっている可能性も考えられる。故に、更なる放射線治療成績向上には、放射線による細胞致死効果のみならずがん転移能抑制を修飾した治療計画ないし治療法の開発が必須である。本論文は、がん転移抑制を修飾した放射線治療法開発の為の基礎的研究と題し、分子生物学の観点から放射線照射のがん転移能に与える影響およびメカニズムを解明すること、新規合成したハイブリッド型低酸素放射線増感剤の増感効果ならびに癌転移抑制能を検討すること、以上、2点の構成から成る。

1点目、放射線照射のがん転移能に与える影響およびメカニズムを解明について、2 Gy以下の低線量X線照射されたがん細胞は、細胞の遊走能、浸潤能が亢進する現象がみられた。一方で、炭素イオン線照射細胞の遊走能は、線量依存的に抑制された。そこで細胞遊走が亢進したがん細胞において、細胞骨格に関与し細胞の運動に関わるRhoファミリータンパクに着目し、ファミリーの1つであるRhoAの発現をpull down assayにて検討すると、活性型RhoAの発現が亢進する結果を得た。一方で、炭素イオン線照射された細胞は、線量依存的に活性型RhoAの発現が抑制された。放射線が遺伝子発現を変化させるか否か、cDNA micro arrayを行ったところ、RhoAと関連のあるANLN（anillin）の遺伝子発現が炭素イオン線照射により抑制される結果を得た。本研究結果から、放射線の線質によって細胞の遺伝子・タンパク発現変化に違いがあらわれることが証明された。

2点目、新規合成したハイブリッド型低酸素放射線増感剤の増感効果ならびに癌転移抑制能の検討について、肺がん細胞を用いて新規増感剤2種（化合物名：TX-2244、TX-2141）の放射線増感効果を検討したところ、TX-2244は薬剤なしの細胞に比べて増感比が1.93であった。一方、TX-2141には増感効果がみられなかった。さらに、TX-2244はHIF-1α（Hypoxia Inducible Factor 1α）の発現抑制し、その結果としてMMP2（Matrix Metalloproteinase 2）の活性を抑制し細胞浸潤能を抑えた。次に、in vivoにてTX-2244と放射線照射併用による腫瘍増殖抑制効果と肺がん転移結節数をカウントすることによりがん転移抑制能を検討した。その結果、非処置マウス群は腫瘍移植後36日で1000mm^{3}を超える腫瘍体積となり、10匹中、9匹に肺転移が観察された。一方、TX-2244処置マウス群は、腫瘍体積が1000mm^{3}を超えるまでに42日を有し、肺転移も10匹中、5匹となった。さらにTX-2244と放射線併用群では、有意に腫瘍増殖抑制され肺転移が観察できたマウスは10匹中2匹であった。本研究結果より、放射線と併用することで腫瘍増殖抑制のみならずがん転移能も抑制する化合物の開発に成功した。

以上より、放射線の線質ならびに照射線量を工夫すること、また放射線と薬剤を併用する治療を計画することで、細胞致死のみならずがん転移抑制を修飾した放射線治療法を拓く可能性を示した。

様式７

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏　名　（　皆　巳　和　賢　）			
論文審査担当者		（職）	氏　名
	主 査	教授	小 泉　雅 彦
	副 査	教授	中 谷　敏
	副 査	教授	本 行　忠 志
	副 査	特任教授	松 浦　成 昭

論文審査の結果の要旨

本論文は，高精度光子線および粒子線放射線治療における、細胞致死効果および転移能増強・抑制効果に関する新たな生物学的機構を解明し、放射線生物学的効果を修飾する新規薬剤を開発した。

近年の放射線治療は、コンピュータや物理技術の進歩により、強度変調放射線治療（IMRT)、定位放射線治療など、腫瘍に限局した照射野設定と高線量化が可能となり、良好な局所制御が得られる様になった。更に、粒子線を用いた放射線治療により、今まで治療成績が不良であった腫瘍に対しても、良好な治療成績が得られている。しかし、外科療法と同様に局所療法である為、放射線治療後におけるがんの浸潤や遠隔転移に関しては未だ明確な指標がない。また、亜致死線量のX線照射により転移を促進する結果も報告されており、照射野辺縁のような低線量放射線が曝露される環境においては、放射線照射自体が転移の一因となっている可能性も考えられる。故に、更なる放射線治療成績向上には、放射線による細胞致死効果のみならずがん転移能抑制を修飾した治療計画ないし治療法の開発が必須である。
本研究では、がん転移抑制を修飾した放射線治療法開発の為の基礎的研究と題し、分子生物学の観点から放射線照射のがん転移能に与える影響およびメカニズムの一端を解明した。新規合成したハイブリッド型低酸素放射線増感剤の増感効果ならびに癌転移抑制効果を示した。

第一に、放射線照射のがん転移能に与える影響およびメカニズムの解明について、2 Gy以下の低線量X線照射されたがん細胞は、細胞の遊走能、浸潤能が亢進する現象がみられた。一方で、炭素イオン線照射細胞の遊走能は、線量依存的に抑制された。細胞遊走が亢進したがん細胞において、細胞骨格に関与し細胞の運動に関わるRhoファミリータンパクの1つであるRhoAの発現をpull down assayにて検討した結果、活性型RhoAの発現が亢進する結果を得た。一方で、炭素イオン線照射された細胞は、線量依存的に活性型RhoAの発現が抑制された。本研究結果から、放射線の線質によって細胞の遺伝子・タンパク発現変化に違いがあらわれることが証明された。

次に、新規合成したハイブリッド型低酸素放射線増感剤の増感効果ならびに癌転移抑制能の検討について、肺がん細胞を用いて新規増感剤2種（化合物名：TX-2244、TX-2141）の放射線増感効果を検討したところ、TX-2244は薬剤なしの細胞に比べて増感比が1.93であった。一方、TX-2141には増感効果がみられなかった。さらに、TX-2244はHIF-1α（Hypoxia Inducible Factor 1α）の発現抑制し、その結果としてMMP2（Matrix Metalloproteinase 2）の活性を抑制し細胞浸潤能を抑えた。次に、in vivoにてTX-2244と放射線照射併用による腫瘍増殖抑制効果と肺がん転移結節数をカウントすることによりがん転移抑制能を検討した。その結果、非処置マウス群は腫瘍移植後36日で1000mm^{3}を超える腫瘍体積となり、10匹中、9匹に肺転移が観察された。一方、TX-2244処置マウス群は、腫瘍体積が1000mm^{3}を超えるまでに42日を有し、肺転移も10匹中、5匹となった。さらにTX-2244と放射線併用群では、有意に腫瘍増殖抑制され肺転移が観察できたマウスは10匹中2匹であった。本研究結果より、放射線と併用することで腫瘍増殖抑制のみならずがん転移能も抑制する化合物の開発に成功した。

以上より、照射細胞の転移能の変化に基づく生物学的効果を加味し、放射線の線質ならびに照射線量を最適化すること、また放射線と転移抑制能を有する薬剤を併用する治療を計画することで、細胞致死のみならずがん転移抑制を修飾した放射線治療法を拓く可能性を示した。

本論文は，今後の高精度光子線および粒子線放射線治療の生物学的効果の本性に基づいた放射線治療適応と方法に基礎的な新たな知見を提示できた。これにより放射線生物学および放射線治療学の質的向上に大きな貢献が期待できるものである。

以上より、本研究論文は、博士(保健学)の学位を授与する価値があると認定する。