



Title	Low-dose X-ray-enhanced metastatic risk requires the LINC complex
Author(s)	今泉, 大将
Citation	大阪大学, 2023, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/92089
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

論文内容の要旨

氏 名 (今 泉 大 将)

論文題名

Low-dose X-ray-enhanced metastatic risk requires the LINC complex
(低線量X線誘発性のがん転移リスクはLINC複合体を必要とする)

論文内容の要旨

強度変調放射線治療といった高精度放射線治療は腫瘍に限定した照射が可能である一方で、多方向から腫瘍に向けてX線を照射する方法をとっており、腫瘍の辺縁には低線量領域が出現する。また、亜致死線量のX線照射が転移に関連する遊走能・浸潤能を促進することが明らかになっている。したがって、X線治療の更なる成績向上のために、X線が誘発する転移メカニズムを解明する必要がある。本論文はLinker of Nucleo skeleton and Cytoskeleton (LINC)複合体に着目し、低線量X線誘発性の遊走能・浸潤能への関係、また上皮間葉転換への関係について検討した。

まず、X線誘発性の遊走能・浸潤能を評価した。その結果、2 Gyや10 Gy照射と異なり、0.5 Gy照射は有意に遊走能・浸潤能を亢進した。またLINC複合体構成因子SUNの発現抑制、特にSUN1の発現抑制は遊走能・浸潤能を劇的に抑制することが分かった。さらにSUN1バリエーションの解析を行い、SUN1バリエーションの1つであるSUN1_888がX線誘発性の遊走能・浸潤能に必要であることが明らかとなった。また、2 Gy照射がLINC複合体構成因子nesprin-1や-2の発現を抑制しLINC複合体を壊し、細胞運動を抑制していることが分かった。次に、上皮間葉転換を評価した。これまでほとんど報告がなかった低線量X線による上皮間葉転換の存在を明らかにし、そこにはSUN1、その中でもSUN1_888が必要であることが分かった。また、 β -cateninの発現を評価することにより、LINC複合体構成因子SUN1がX線により誘導されるWnt/ β -catenin伝達経路を介して上皮間葉転換に必要であることが示唆された。

以上により、さらなる治療成績向上のためLINC複合体の制御や評価を行うことで、X線治療においてがん転移リスクを抑えるといった新しい治療戦略へとつながる可能性を示した。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (今 泉 大 将)			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	教授	小 泉 雅 彦
	副 査	教授	鎌 田 佳 宏
	副 査	教授	山 本 浩 文

論文審査の結果の要旨

強度変調放射線治療といった高精度放射線治療は腫瘍に限定した照射が可能である一方で、多方向から腫瘍に向けてX線を照射する方法をとっており、腫瘍の辺縁には低線量領域が出現する。また、亜致死線量のX線照射が転移に関連する遊走能・浸潤能を促進することが明らかになっている。したがって、X線治療の更なる成績向上のために、X線が誘発する転移メカニズムを解明する必要がある。本論文はLinker of Nucleo skeleton and Cytoskeleton (LINC)複合体に着目し、低線量X線誘発性の遊走能・浸潤能への関係、また上皮間葉転換への関係について検討した。

まず、X線誘発性の遊走能・浸潤能を評価した。その結果、2 Gyや10 Gy照射と異なり、0.5 Gy照射は有意に遊走能・浸潤能を亢進した。またLINC複合体構成因子SUNの発現抑制、特にSUN1の発現抑制は遊走能・浸潤能を劇的に抑制することが分かった。さらにSUN1バリエーションの解析を行い、SUN1バリエーションの1つであるSUN1_888がX線誘発性の遊走能・浸潤能に必要であることが明らかとなった。また、2 Gy照射がLINC複合体構成因子nesprin-1や-2の発現を抑制しLINC複合体を壊し、細胞運動を抑制していることが分かった。次に、上皮間葉転換を評価した。これまでほとんど報告がなかった低線量X線による上皮間葉転換の存在を明らかにし、そこにはSUN1、その中でもSUN1_888が必要であることが分かった。また、 β -cateninの発現を評価することにより、LINC複合体構成因子SUN1がX線により誘導されるWnt/ β -catenin伝達経路を介して上皮間葉転換に必要であることが示唆された。

以上により、さらなる治療成績向上のためLINC複合体の制御や評価を行うことで、X線治療においてがん転移リスクを抑えるといった新しい治療戦略へとつながる可能性を示した。

以上より、本論文は博士（保健学）の学位を授与するに値する。