



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	放射線治療感受性とHIF-1及びNotch pathwayの関連性の検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	池澤, 靖元
Description	配架番号 : 2070
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11198号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55679
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yasuyuki_Ikezawa_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 池澤 靖元

	主査	教授	松野	吉宏
審査担当者	副査	教授	白土	博樹
	副査	教授	秋田	弘俊
	副査	教授	佐邊	壽孝

学 位 論 文 題 名

放射線治療感受性と HIF-1 及び Notch pathway の関連性の検討

(The analysis of the association of the radiosensitivity and HIF-1 and Notch pathway)

肺癌は世界的に悪性新生物関連死亡率第 1 位を占め、罹患率は増加傾向にある。非小細胞肺癌に対する放射線治療において副作用の問題・再発など効果が十分ではなく治療効果を改善するため新たな治療 戦略の開発が必要と考えられる。

Notch pathway は癌細胞の増殖、浸潤と密接に関連しているシグナル伝達経路である。申請者の所属研究室から非小細胞肺癌 (NSCLC) において放射線照射による Notch pathway の活性化が放射線感受性に関連している可能性を報告した。しかし照射後の Notch pathway の活性化の機序についての詳細な検討はなく、申請者は放射線抵抗性の重要因子の HIF に注目し、照射後に Notch が誘導される機序及び放射線照射における HIF 及び Notch pathway の関連性を検討した。

Notch 発現を有する NSCLC 細胞株を用い、低酸素環境下での放射線照射に伴う Notch 並びに HIF pathway の動態、及び HIF-1 α を抑制した細胞に照射した場合の Notch pathway に与える影響について検討した。Notch3 と HIF-1 α との結合に関し免疫沈降法で検討した。放射線と GSI 及び HIF inhibitor (YC-1) 併用による抗腫瘍効果の検討を *in vitro/vivo* にて検討した。

その結果、未照射群と比較し照射群では照射後 24 時間時点で Notch 3 及び標的遺伝子の HEY1 の発現の増強を認め、HIF-1 α を抑制すると未照射群と比し照射群でより強く Notch3 および HEY1 が抑制された。Notch3 と HIF-1 α の結合は認めなかった。*in vitro* の検討にて低酸素環境下で放射線と YC-1 の同時併用は放射線感受性の増強を認めた。*in vivo* の検討にて放射線と 2 剤併用は腫瘍増殖を他に比べ有意に抑制した。その腫瘍組織では照射による Notch3 及び HIF-1 α の発現増強の抑制が認められた。

審査にあたり副査佐邊教授より、放射線による抗腫瘍効果に対する Notch pathway の関与を論じるためには Notch3 を抑制した場合の検討の必要性も指摘された。次に HIF-1 α と Notch3 の直接的な関連の機序の解明が重要であり、今回の検討において機序が不明確でも抗腫瘍効果が認められた結果に関する意見を求められた。基礎的な機序の解明は必要と考えるが、今回の結果を考慮すると放射線と 2 剤併用は臨床的には意義があると回答した。その回答に対し、もっと大局的な申請者自身の考えをとの意見があった。次いで副査秋田教授より、*in vivo* での照射による HIF-1 α の増強してくる機序に関する質問がなされ *in vivo* では放射線に伴う死滅部位に酸素流入によって生成される活性酸素、また死滅細胞をマクロファージが貪食する際に産生される NO により、HIF-1 α の安定化が生じ

HIF-1 α の増強を導くと回答した。次に GSI と放射線の他のスケジュールでの抗腫瘍効果の検討に関して質問がなされ、所属研究室からの報告で通常酸素環境下で検討したと回答した。次に今回の殺細胞効果の機序に関しての質問がなされ、検討中と回答した。次に Notch 発現と特異的臓器や癌種の関連に関しての質問がなされ、T-ALL や glioblastoma で Notch1、乳癌で Notch1 や 4 などの報告があり、臓器に関しては様々な組織での発現があり不明な点も多いと回答した。次いで副査白土教授より、*in vitro* における薬剤併用効果の検討の図に関しての説明を求められ、図の解釈に関して回答した。次に薬剤を実臨床に用いる際の効果の相乗性・相反性に関する検討は十分行う必要があり、今回の薬剤での考察を質問され、相乗的に抑制していると回答した。次いで主査松野教授より、今回の検討は Notch3 の過剰発現の細胞種だが、臨床検体において他癌種含めモデルケースとなる報告に関しての質問がなされ、実際の臨床検体を用いた Notch3 発現のまとまった報告は認めないと回答した。次に Notch3 の発現が無（弱）い癌種に対する inhibitor の投与に関する考察への質問がなされ、Notch の発現の弱い癌種に対しての inhibitor 投与はこれまでの報告から抑制効果は少なく Notch の相反する作用があることから inhibitor の投与は慎重であることが必要と回答した。

今回の審査会におけるこの論文の評価としては全体的に興味深い結果が得られており、今後臨床的な応用を考えるうえでの更なる検討をしていくことも重要であるとの評価を頂いた。

審査員一同、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。