



Title	Study of novel adjuvant treatments to improve radiotherapy by targeting radiation-induced invasiveness in cancer cells [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	呉, 秉修
Description	配架番号 : 2526
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14062号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77898
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Wu_Pinghsiu_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 吳 秉修

	主査	教授	佐邊 壽孝
審査担当者	副査	教授	小林 弘一
	副査	教授	田中 伸哉
	副査	教授	木下 一郎

学 位 論 文 題 名

Study of novel adjuvant treatments to improve radiotherapy by targeting radiation-induced
invasiveness in cancer cells

(放射線照射後に生き残ったがん細胞の浸潤能亢進を抑制するための新規アジュバント
療法に関する研究)

本研究では、がんの放射線治療効果向上を目的として、2種類のアジュバンドと放射線の相乗効果を検討し、その分子メカニズムを解析した。第一章では、インテグリンに結合できるRGD修飾金ナノ粒子を放射線と組み合わせてがん細胞に処理することで、放射線治療効果の向上に役立つ可能性が示唆された。第二章では、放射線照射後に λ -Carrageenan (CGN)を処理することにより、RacGAP1の経路が部分的に関与し、がん細胞の増殖効果が抑制されることが、*in vitro*と*in vivo*実験により認められた。さらに、RGD修飾金ナノ粒子とCGNのどちらの物質も、放射線照射後に生き残った一部のがん細胞においてみられる浸潤能亢進を、効果的に抑制できることが検証された。

審査にあたり、副査の小林教授から、研究の流れについて質問が行われた。細胞レベルのRGD修飾金ナノ粒子の実験の後、一般的には、マウスモデルや臨床の応用に進むと考えられるが、なぜ、別の物質（CGN）の研究に着手したのかと質問された。申請者は、第一章のRGD修飾金ナノ粒子と第二章のCGNの研究は近い期間で並行して進めていたと回答した。なお、RGD修飾金ナノ粒子研究に関連して、引き続き、放射線による浸潤能亢進と小胞輸送の関連性について分子メカニズムの解析を遂行している途中であり、これから発表する予定があるとも述べた。

続いて副査の田中教授から、放射線照射した後の観察期間について質問された。申請者の研究の標的は放射線治療した後に生き残った細胞だが、放射線照射後、短期間（24時間）よりも、長い期間（数日から数週間など）で観察したほうが、実験結果で大きな差が見られるのではないかと質問がなされた。申請者は、がん細胞の浸潤能を*in vitro*で測定するため、

放射線照射した細胞生存の影響を排除するために、短期間の観察期間を採用したと回答した。しかし長い観察期間も重要であるため、今後の検討課題であると回答した。さらに田中教授と次の副査の木下教授から、第二章の研究について、なぜRacGAP1を抑えると、がん細胞の浸潤能が抑制されたのかと一同から質問がされた。RacGAP1はRacのGAPであるため、RacGAP1を抑えることで、Racの活性化型が増え、活性型Racによりがん細胞の増殖・転移能が促進されると考えられることが伝えられた。それに対して、申請者は、RacGAP1ががんの悪性化や転移に関する報告も多く、本研究の結果からも、RacGAP1はRacのGAP以外にも、他の役割を担う可能性があるかと回答した。RacGAP1とRacのがん細胞における役割の詳細な解析については、今後の検討課題であると回答した。

続いて副査の木下教授から、第一章の研究について、RGD修飾金ナノ粒子による放射線増感効果があまり高いようには見られないとの指摘がなされた。申請者は、RGD修飾金ナノ粒子の治療効果をさらに高めるため、RGD修飾金ナノ粒子に他の増感効果がある因子を修飾して改良していくことが、今後の検討課題の一つと回答した。木下教授は申請者に対して、RGD修飾金ナノ粒子におけるがん細胞の転移能に対する効果を検証するために、*in vivo*のマウスモデルを実施すべきとコメントがなされた。

最後に主査の佐邊教授から、第二章の研究について、CGNががん細胞に作用するメカニズムは何かという質問がされた。申請者は、CGNが細胞に作用する詳細なメカニズムはまだ分からないが、CGNの細胞への効果を検証するための一つのアプローチとして、例えば、CGNを細胞中で可視化する方法を検討していることを伝えた。次に、佐邊教授は、本研究ではbalb/cマウスを用いてCGNの治療効果を検証したが、免疫不全のヌードマウスを用いて実験を行う場合、どのような結果になるか質問がされた。申請者は、予備実験でヌードマウスモデルにCGNの処理を試したことがあるが、治療効果はbalb/cより著しくなかったと回答した。このことから、CGNの治療効果には免疫反応も関連している可能性が考えられ、CGNによる免疫応答も、今後検討する必要があると伝えた。最後に、佐邊教授はCGNの今後の研究に関して、RacGAP1の解析のみに集中するよりも上流のメカニズムを視野に入れ、さらに、もし機会があれば、臨床治験の可能性も検討することを勧めるとコメントされた。

本研究は、放射線治療効果のための浸潤能抑制を軸として、新規のアジュバンドと放射線併用療法を検討した研究であり、将来的に、基礎の分子生物学の発展と臨床へ貢献の可能性を有するものである。放射線療法に新たな発展性を提示した点においても高く評価され、今後の研究のさらなる発展が期待される。審査員一同は、これらの研究成果を高く評価し、審査会における質疑への応答や大学院過程における研鑽なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を授与されるのに十分な資格を有すると判定した。