



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Development of a novel cancer therapy with a ferroptosis inducer and radiation, and a prediction method for therapeutic effects targeting ferroptosis [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	柴田, 悠貴
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医理工学)
Dissertation Number	甲第14120号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78125
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuki_Shibata_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（医理工学） 氏 名 柴田 悠貴

主査 教授 久下 裕司
審査担当者 副査 准教授 安井 博宣
副査 准教授 宮本 直樹

学 位 論 文 題 名

Development of a novel cancer therapy with a ferroptosis inducer and radiation, and
a prediction method for therapeutic effects targeting ferroptosis
(フェロトーシス誘導剤と放射線を併用した新規がん治療法、及びフェロトーシス誘導
がん治療効果予測法の開発)

抗がん剤に対する治療抵抗性の獲得は、現在臨床現場において大きな問題となっている。抵抗性を獲得したがんに対する治療として、異なる作用機序を持つ抗がん剤の併用が効果的であり、既存の抗がん剤とは異なる機構によりがん細胞死を誘導する抗がん剤の開発が求められている。申請者は、フェロトーシスと呼ばれる鉄イオンに依存した新規細胞死様式に着目し、新規メカニズムによるがん治療法の開発を目的として本研究を実施した。

第一章では、フェロトーシス誘導剤であるエラスチンが、放射線感受性に影響を及ぼすことで、がん治療効果が増加すると予想し研究を行った。その結果、エラスチンと放射線治療の組み合わせにより、治療効果が向上することを実験的研究により実証した。また、第二章では、フェロトーシス誘導治療が有効な患者を選択するための診断的指標の確立を目的として、フェロトーシス感受性予測法の開発を行った。申請者は、がん細胞における鉄代謝メカニズムに着目することで、フェロトーシス誘導がん治療効果を事前に予測できる可能性を示した。

審査にあたり、まず副査の宮本准教授からフェロトーシス誘導剤の種類と本研究で使用したエラスチンの選択理由について質問があった。申請者は、本研究で使用したエラスチンと同様のメカニズムによりフェロトーシスを誘導する、シスチングルタミン酸トランスポーター (xCT) 阻害剤スルファサラジンと、フェロトーシス抑制因子であるグルタチオンペルオキシダーゼ (GPX) 4 阻害剤である RSL-3 を挙げ、さらにエラスチンの選択理由として、エラスチンは初めてフェロトーシスが提唱された際に用いられたフェロトーシス誘導剤であり、フェロトーシス研究においては代表的な薬剤であることを説明した。宮本准教授より続いて、本研究で使用したフェロトーシス誘導剤エラスチンの正常細胞への影響について質問があり、申請者は、フェロトーシスが正常細胞と比較してがん細胞に豊富な鉄に依存していることに加え、エラスチンの標的分子である xCT はがん細胞において高発現していることから、正常細胞への影響は低いと考えていると回答した。

副査の安井准教授からは、過去に報告のあったシスプランやドキソルビシンなどの抗がん剤に対するエラスチンによる増感メカニズムと、本研究より示された放射線増感メカニズムとの関連性について質問があり、申請者は、エラスチンにより増感効果のあった抗がん剤は DNA 損傷により細胞死を誘導する薬剤であり、その増感メカニズムは本研究により明らかとなったエラスチンの DNA 損傷修復能を抑制することによる可能性が高いと回答した。同じく安井准教授より、第一章で使用した細胞種と第二章で使用した細胞種が異なる理由について質問があり、申請者は、過去の研究報告より腎臓由来のがん細胞株においてエラスチン高感受性株が多いことが知られていたため、その中でトランスフェリンレセプター (TfR) 1 発現量に差がある細胞株を二種類選定したと回答した。さらに安井准教授より、第二章の研究の今後の展開について質問があり、申請者は、本研究成果をさらに発展させる実用化研究では、Ga-68 よりも半減期の長い核種で標識し、プローブ投与から撮影までの間隔を空けることで血液クリアランスを促し、腫瘍への非特異的集積を低下させることを考えていると回答した。

最後に主査の久下教授から、NCI-H1975 細胞におけるエラスチンの放射線増感効果と関与している細胞死について質問があり、申請者はフェロトーシスの関与は低く、酸化ストレスにより誘導されるアポトーシスやネクロトーシスなどが主に関与していることが考えられると回答した。続いて久下教授より、TfR1 発現量を指標とする今回のプローブでフェロトーシス以外の細胞死に対する感受性についての評価が可能であるのかと質問があり、申請者は、鉄依存性細胞死であるフェロトーシスの感受性であれば、TfR1 発現量により評価できるが、その他の細胞死の感受性評価は難しく、H1975 細胞において誘導されていると考えられる酸化ストレスに由来する細胞死の感受性評価には酸化ストレスをイメージングできるようなプローブが必要であると回答した。

以上、申請者は各質問に対し、自験例と過去の報告、知見を引用し概ね適切に回答した。

この論文は、これまで内容を発表した国内外の学会等においても高く評価されており、新しい診断・治療法の開発に有用な新知見を付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（医理工学）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。