



Title	膠芽腫の放射線抵抗性における低分子量GTPase Rabの役割に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	西岡, 蒼一郎
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医理工学)
Dissertation Number	甲第15037号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/86134
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Soichiro_Nishioka_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 西岡 蒼一郎

主査 准教授 小野寺 康仁
審査担当者 副査 教授 白土 博樹
副査 准教授 橋本 孝之

学 位 論 文 題 名

膠芽腫の放射線抵抗性における低分子量 GTPase Rab の役割に関する研究
(Studies on the roles of small GTPase Rab in the radioresistance of glioblastoma)

この論文は、最も高頻度にかかる原発性脳腫瘍である膠芽腫の示す放射線治療への抵抗性について新たな視点に基づき分子メカニズムの解析を行ったものである。申請者は、放射線照射への細胞応答として小胞輸送経路の活性変化を仮定し、代表的な制御経路である **Rab** ファミリー低分子量 GTPase について特に着目して解析を行った。遺伝子発現の網羅的解析から、膠芽腫細胞において放射線照射後に最も顕著に発現亢進するものとして **Rab27b** を同定し、この分子による放射線耐性への関与とそのメカニズムの一部を明らかにした。また、**Rab27b** と協働する分子として **Epiregulin (EREG)** を同定し、両者がポジティブフィードバックにより互恵的に発現亢進を行っていること、さらに **EREG** の分泌およびパラクライン効果により周囲の細胞の増殖が亢進することなどを明らかにした。三次元培養系や動物実験、さらには **TCGA** データベースを駆使することで、生化学的な解析で得られた知見は、高度に裏付けられていると言える。

審査にあたり、まず副査の橋本孝之准教授から、**Rab27b** の発現亢進を抑えるための照射方法について質問があり、申請者は、照射線量が高いほど **Rab27b** の上昇レベルが高いことから、照射線量が低い方が **Rab27b** の上昇を抑えるためにはより有効であることが示唆されると回答した。また、同准教授から、**Rab27b** を抑制して放射線照射する治療は延命効果を高める治療なのか、それとも長期生存につながるものなのかという質問があり、申請者は、マウス実験の結果を勘案すると、延命効果が得られる治療方法となり得るものの、長期生存につなげるためにはさらなる分子メカニズムの解明が必要であると回答した。次に、副査の白土博樹教授からは、**Rab27b** が患者の予後や放射線抵抗性と相関があるという結果であるが、**Rab27b** がタンパク質や小胞の分泌を制御する以外のメカニズムも考えられるのではないかという質問があり、申請者は、腎細胞がんにおいて **Rab27b** が小胞の分泌制御とは非依存的に腫瘍の進展に寄与することが報告されていることから、膠芽腫細胞の放射線抵抗性の促進においても、分泌制御以外のメカニズムが働いている可能性があるという回答した。また、同教授から、**Rab27b** と **EREG** が相互に制御されているが、どちらの分子がメカニズムの上流であるのかという質問があり、申請者は、どちらが上流として働いているかは現時点では解明できていないが、**EREG** の抑制よりも **Rab27b** の抑制の方が放射線抵抗性を強く抑制するというデータが得られていることから、**Rab27b** が上流であると考えていると回答した。最後に主査の小野寺康仁准教授から、**Rab27b** が細胞死の抑制にも寄与しているという結果であるが、どのようなメカニズムが考えられるのかという質問があり、申請者は、**Rab27b** がタンパク質や小胞の分泌を促すことにより細胞死を制御する因子の分泌を増加させ、

パラクライン的に細胞死の抑制につながっている可能性がある」と回答した。また、同准教授から、放射線照射後に **Rab27b** の上昇が長く続いていることの原因について質問があり、申請者は、**Rab27b** は放射線照射を受けて細胞老化を起こした細胞において発現が亢進している可能性があること、またこの仮説は、細胞老化の誘導を抑制した状態で細胞に X 線照射を行うことで検証できると考えていると回答した。

この論文は、膠芽腫の放射線抵抗メカニズムの一端を明らかにしたものであり、様々な学会等において高く評価された。特筆すべきこととして、日本放射線腫瘍学会（第 33 回学術大会）では査読評価において高得点を得ており、また日本放射線影響学会では若手優秀論文賞（令和 2 年度）およびポスター発表優秀演題賞（第 64 回大会）を受賞している。さらに Oxford Academic により、Neuro-Oncology best of SNO (Society of Neuro-Oncology) 2020 にも選出されており、国内のみならず海外においても高く評価されていることが窺える。この論文で提示された新たな知見は、今後の膠芽腫放射線治療における分子標的薬への応用展開が大いに期待されるものである。

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。