

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 水柿 秀紀

主査 教授 佐邊 壽孝
審査担当者 副査 准教授 濱田 淳一
副査 教授 秋田 弘俊
副査 教授 松野 吉宏
副査 教授 西村 正治

学位論文題名

「 γ -secretase inhibitor と放射線照射併用による Notch 発現肺癌細胞株に対する抗腫瘍効果の検討」

本学位論文は肺癌治療における、放射線と γ -secretase inhibitor との併用効果を培養細胞、並びに、それらのマウスへの xenograft モデルを用いて検討したものである。

γ -secretase は Notch の活性化に伴い、その切断を行う。切断された Notch の細胞質領域は核へと移行し、様々な遺伝子発現の制御に関与する。従って、 γ -secretase inhibitor (GSI) により Notch シグナルが阻害される。

多くの癌種において、Notch の異常活性が、それらの発癌や悪性化に関与していることが報告されている。申請者の属する研究室では、Notch3 が非小細胞肺癌細胞株の約 40% に有意に発現し、GSI によってそれらの増殖を抑制できることを示している。肺癌治療の補助療法として放射線照射が広く用いられるが、癌細胞にはこれに抵抗性を示す事も多く、その成績向上の為に解決すべき点が多く残されている。例えば、癌幹細胞様乳癌細胞では、放射線照射後に Notch1 とそのリガンドである Jagged1 の発現が増強し、また、神経膠腫幹細胞においても、放射線照射後に Notch 標的遺伝子群の発現が増強することから、放射線照射による Notch の活性化が放射線抵抗性の一端であると考えられている。肺癌における放射線照射に伴う Notch の動態や GSI との併用効果に関しては未だ報告は殆どなく、本研究ではこれらを検討した。

実験には、非小細胞肺癌細胞株 HCC2429、H460、A549 を用いた。まず、GSI と放射線照射の併用処理の適切なプロトコールを検討し、放射線照射 24 時間後に GSI を投与することによって、単独処理と比べ、有意な細胞増殖抑制と細胞コロニー数が低下することを見出した。フローサイトメトリー解析においても、apoptosis を起している細胞数の増加が観察した。標準的経路によって細胞死が誘導され細胞増殖が阻害されていることを示し、マウス移植実験でも顕著な抗腫瘍効果があることを明らかにした。全身毒性の指標としてマウスの体重測定も施行したが、明らかな体重減少は認められなかった。

本論文は、今後の肺癌治療における新たな可能性を示唆したものである。臨床応用には検討すべき点が残されているが、申請者はこれらについても議論を展開した。平成 23 年 2 月 7 日の学位審査会において、本論文は北海道大学大学院医学研究科博士課程論文にふさわしいものと判断され、合格とした。