

(様式 17)

## 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 池澤 靖元

審査担当者	主査	教授	松野	吉宏
	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)

審査会では申請者より放射線照射後に 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 の関連性についての研究内容が発表された。Notch 発現を有する NSCLC 細胞株を用い、低酸素環境下における放射線照射に伴う Notch 及び HIF pathway の動態及び HIF-1 $\alpha$  を抑制した場合の照射後の Notch pathway に与える影響について検討した。Notch3 と HIF-1 $\alpha$  との結合に関し免疫沈降法で検討した。放射線と GSI および 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、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 $\alpha$  を抑制すると未照射群と比し照射群においてより強く Notch3 および HEY1 が抑制された。Notch3 と HIF-1 $\alpha$  の結合は認めることが出来なかった。*in vitro* の検討において、低酸素環境下で放射線と YC-1 の同時併用により放射線感受性の増強を認めた。*in vivo* の検討において YC-1 と GSI 2 剤併用は腫瘍増殖を有意に抑制した。その際の腫瘍組織において、照射による Notch3 及び HIF-1 $\alpha$  の発現増強の抑制が認められた。

審査にあたり、主査及び副査より本研究に関する基礎生物学のおよび臨床医学的な質問があり、申請者はこれらの質問におおむね適切に回答した。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が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。