

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

村田和俊氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題目 Increase in cell motility by carbon ion irradiation via the Rho signaling pathway and its inhibition by the ROCK inhibitor Y-27632 in lung adenocarcinoma A549 cells

（ヒト肺腺癌細胞A549における炭素線誘発遊走能増加と、増加した遊走能に対するROCK阻害剤Y-27632の抑制作用について）

Journal of Radiation Research, 2014 (in Press)

Kazutoshi Murata, Shin-ei Noda, Takahiro Oike, Akihisa Takahashi, Yukari Yoshida, Yoshiyuki Suzuki, Tatsuya Ohno, Tomoo Funayama, Yasuhiko Kobayashi, Takeo Takahashi, Takashi Nakano

論文の要旨及び判定理由

放射線照射により癌細胞の遊走能が増強することで腫瘍細胞が照射範囲外へ移動することが放射線治療後の再発の原因の一つとして示唆されている。しかし、炭素線による遊走能に対する影響やその発生メカニズムについては、十分解析されていない。そこで、本研究ではヒト肺腺癌細胞株を用いて、癌細胞の遊走能におよぼす炭素線の影響およびそのメカニズムについて、遊走能シグナル伝達経路において遊走能をコントロールしているRho-associated coiled coil-forming protein kinase (ROCK)との関連を含め検討した。

使用細胞はヒト肺腺癌細胞株A549で、照射にはX線（100kV）と炭素線（線エネルギー付与108 keV/ μ m, 線量域0～8 Gy）を用いた。放射線照射による遊走能とROCKとの関連については、その特異的阻害薬であるY27632を用いて解析した。照射による細胞増殖能への影響についてはWST-1アッセイを、遊走能はwound-healing-assayを、細胞骨格への影響はFアクチン染色を用いた。また、Rhoシグナル伝達経路の関与をウェスタンブロットにより調べた。

炭素線照射群（2 Gyまたは8 Gy）では、非照射群と比較して、遊走距離が有意に長く、X線照射に比べ、遊走能が約4倍程度強かった。Fアクチン染色では、炭素線（2 Gyまたは8 Gy）を照射した細胞群において細胞遊走時に見られる突起形成の出現率が非照射群と比較して有意に高く、遊走能亢進を示唆する細胞形態学的所見と考えられた。また、ウェスタンブロットでは、ストレスファイバー形成に必要なリン酸化ミオシン軽鎖（P-MLC2-S19）の発現が炭素線8 Gy照射群で増加した。さらにY27632の併用により炭素線8 Gyの照射で亢進したP-MLC2-S19の発現レベルは非照射群と同様のレベルにまで減少した。同時に、炭素線照射（2 Gyまたは8 Gy）で亢進したwound-healing-assayによる遊走能亢進を有意に減少させた。

以上より、本研究は炭素線照射がRhoシグナル経路のROCKを介してA549肺腺癌細胞の細胞遊走能を増大させることを明らかとしたと認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。
（平成26年2月17日）

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 臓器病態内科学分野担任	倉 林 正 彦	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 放射線診断核医学分野担任	対 馬 義 人	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 病態腫瘍薬理学分野担任	西 山 正 彦	印

参考論文

1. Dose-volume Histogram Parameters and Clinical Factors Associated with Pleural Effusion After Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer Patients.

(食道癌患者における化学放射線治療後のDVHパラメーターと臨床要因の相関について)

International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics 80, no. 4 (July 15, 2011): 1002- 7,
Shirai K, Tamaki Y, Kitamoto Y, Murata K, Satoh Y, Higuchi K, Nonaka T, Ishikawa H,
Katoh H, Takahashi T, Nakano T,