

(様式6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

馬 洪玉 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

論文題目 Targeting of carbon ion-induced G₂ checkpoint activation in lung cancer cells using Wee-1 inhibitor MK-1775

著者名 Hongyu Ma, Akihisa Takahashi, Yukihiro Sejimo, Akiko Adachi, Nobuteru Kubo, Mayu Isono, Yukari Yoshida, Tatsuki Kanai, Tatsuya Ohno, Takashi Nakano

雑誌名 Radiation Research

論文の要旨及び判定理由

細胞が放射線を浴びると、細胞周期チェックポイントで停止し、放射線によるDNA損傷を修復するまでの時間稼ぎをすることで、放射線抵抗性をもたらすと考えられている。これまでに、細胞周期調節因子Wee-1の阻害剤MK-1775は、X線によるG₂停止を解除することにより、ヒト非小細胞肺癌（non-small-cell lung cancer: NSCLC）細胞のX線感受性を高めることが報告されている。しかし、MK-1775の炭素線に対する増感効果は未だ不明である。

本研究では、ヒトNSCLC細胞の炭素線による殺細胞効果をさらに高めることを目指し、MK-1775の炭素線増感効果を検討した。

TP53遺伝子欠損したヒトNSCLC細胞H1299において、X線に比べて炭素線の10%生存率をもとにした生物学的効果比（relative biological effectiveness: RBE）は2.4と高く、その値はG₂停止を指標としたRBEの約2.3と同様であった。MK-1775が、炭素線によるWee1を介したCdk1^{pY15}（細胞周期チェックポイント停止の目安）の増加を抑制し、G₂停止を解除することを明らかにした。さらに、MK-1775と炭素線照射の併用処理後、DNA二本鎖切断（double strand break, DSB）の指標であるγH2AXと、細胞致死過程の分裂崩壊が増加することを見出した。炭素線によるG₂停止がMK-1775によって解除され、DNA損傷を持ったまま分裂期に入り、異常な分裂による分裂崩壊を引き起こし、殺細胞効果を高めたと考えられる。MK-1775は、G₂停止が最後の砦となるTP53が機能しない細胞のみで増感するという報告もあるが、本研究ではH1299細胞に正常型および変異型TP53遺伝子を導入した細胞を用いて、TP53遺伝子型非依存的に炭素線の増感効果があることを明らかにした。

本研究は、X線と同様に炭素線においても、細胞周期調節を分子標的増感候補としてMK-1775を用いることで、ヒト肺癌細胞の殺細胞効果をさらに高めることができることを明らかにした初めての報告であり、放射線生物研究における新しい知見と認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。
(平成 28年 1 月 5日)

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 分子細胞生物学分野担任	石崎 泰樹	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 神経薬理学分野担任	白尾 智明	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 病態制御内科学分野担任	山田 正信	印
副査	東京医科歯科大学教授（医歯学総合研究科） 口腔放射線腫瘍学分野担任	三浦 雅彦	印

参考論文

1. Combining carbon ion irradiation and non-homologous end-joining repair inhibitor NU7026 efficiently kills cancer cells
(炭素線照射と非相同末端結合修復阻害剤NU7026の併用は癌細胞を効果的に殺す)
Radiation Oncology. 10: 225, 2015.
Ma H, Takahashi A, Yoshida Y, Adachi A, Kanai T, Ohno T, Nakano T
2. Nonhomologous end-joining repair plays a more important role than homologous recombination repair in defining radiosensitivity after exposure to high-LET radiation
(非相同末端結合修復は相同組換え修復と比べて、高LET放射線照射後の放射線感受性の決定に重要な役割を担う)
Radiation Research. 182(3): 338-344, 2014.
Takahashi A, Kubo M, Ma H, Nakagawa A, Yoshida Y, Isono M, Kanai T, Ohno T, Furusawa Y, Funayama T, Kobayashi Y, Nakano T
3. Carbon-ion beams efficiently induce cell killing in X-ray resistant human squamous tongue cancer cells
(炭素線はX線抵抗性ヒト舌扁平上皮癌細胞に効率的な細胞死を誘導する)
International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology. 3(3): 133-142, 2014.
Takahashi A, Ma H, Nakagawa A, Yoshida Y, Kanai T, Ohno T, Kuwahara Y, Fukumoto M, Nakano T