

(様式6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

Napapat Amornwichee 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目

The EGFR mutation status affects the relative biological effectiveness of carbon-ion beams in non-small cell lung carcinoma cells.

(非小細胞肺癌のEGFR変異の有無は炭素イオン線のrelative biological effectivenessに影響する)

Scientific Reports 5:11305 (2015)

Napapat Amornwichee, Takahiro Oike, Atsushi Shibata, Chaitanya S Nirodi, Hideaki Ogiwara, Haruhiko Makino, Yuka Kimura, Yuka Hirota, Mayu Isono, Yukari Yoshida, Tatsuya Ohno, Takashi Kohno, Takashi Nakano.

論文の要旨及び判定理由

本研究は、非小細胞肺癌(Non-small cell lung carcinoma: NSCLC)において高頻度に認められるEGFRおよびKRAS遺伝子変異に着目し、癌細胞における遺伝子変異とX線ならびに炭素イオン線感受性との関連を培養細胞実験系で解析した研究である。

X線照射における細胞生残率10%を与える線量 (D₁₀)平均値は、EGFR変異型細胞株において4.7、EGFR野生型細胞株において6.9であり、EGFR変異型細胞株はEGFR野生型細胞株よりX線に高感受性を示した。一方、炭素イオン線はEGFR変異に関わらず全ての細胞株でX線より高い殺細胞効果を示した。その結果、EGFR変異型細胞株の平均relative biological effectiveness (RBE)は2.1であり、EGFR野生型細胞株の平均RBEの2.7と比較して有意に低値であった。変異型EGFR発現A549細胞は野生型EGFR発現A549細胞株と比較してX線高感受性およびRBE低値（野生型EGFR発現A549のRBEが1.9に対し、2種類の変異型EGFR発現A549のRBEはそれぞれ1.5、1.3）を示した。一方、KRAS変異によるX線感受性、炭素イオン線感受性およびRBEの差は認められなかった。

EGFR変異型細胞株H1650、HCC827、Ma-24におけるX線誘導DNA二重鎖切断(double-strand break: DSB)の修復能は、EGFR野生型細胞株H1299、H1703、A549のそれと比較して有意に低かった。X線照射EGFR変異型細胞株において、DSBマーカーであるSer-139リン酸化ヒストンH2AX (γH2AX) foci数の上乗せ効果は明らかでなかった。このことから、EGFR変異型細胞株ではDSB修復の主要経路のひとつであるNHEJの活性が低いことが示唆された。一方、γH2AX foci数でみた炭素イオン線誘導DSBの修復能は、EGFR変異に関わらず全ての細胞株においてX線誘導DSBの修復能より有意に低かった。

本研究により、EGFR野生型NSCLC細胞はEGFR変異型NSCLC細胞と比較して炭素イオン線RBEが高いことが明らかとなった。これは炭素イオン線の抗腫瘍効果がドライバー遺伝子変異によって異なることを明らかにした初めての報告であり、粒子線治療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2月5日)

審査委員

主査 群馬大学教授（医学系研究科）

代謝機能制御系器官機能制御学

生化学分野担任 和泉 孝志 印

副査 群馬大学教授 (医学系研究科)
高次機能統御系脳神経発達統御学
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)
応用生理学分野担任 鯉淵 典之 印

副査 埼玉医科大学総合医療センター放射線科 放射線腫瘍科 教授
(リーディングPh-Dプログラムアドバイザーボード委員)
放射線腫瘍科 高橋 健夫 印

参考論文

1. Carbon-ion beam irradiation kills X-ray-resistant p53-null cancer cells by inducing mitotic catastrophe.
(炭素イオン線は分裂期崩壊を誘導することでX線抵抗性p53変異癌細胞を殺傷する)
Plos One 9: e115121 (2014)
Amornwicheit N, Oike T, Shibata A, Ogiwara H, Tsuchiya N, Yamauchi M, Saitoh Y, Sekine R, Isono M, Yoshida Y, Ohno T, Kohno T, Nakano T.
2. C646, a selective small molecule inhibitor of histone acetyltransferase p300, radiosensitizes lung cancer cells by enhancing mitotic catastrophe.
(ヒストンアセチルトランスフェラーゼp300の選択的低分子阻害剤C646は肺癌細胞において照射後の分裂期崩壊を増強することで放射線増感作用を示す)
Radiotherapy and Oncology 111:222-7 (2014)
Oike T, Komachi M, Ogiwara H, Amornwicheit N, Saitoh Y, Torikai K, Kubo N, Nakano T, Kohno T.
3. Chromatin-regulating proteins as targets for cancer therapy.
(クロマチン構造の制御に関するタンパク質を標的としたがん治療戦略)
Journal of Radiation Research 55: 613-28 (2014)
Oike T, Ogiwara H, Amornwicheit N, Nakano T, Kohno T.
4. Lower urinary tract dysfunction and quality of life in cervical cancer survivors after concurrent chemoradiation versus radical hysterectomy.
(子宮頸癌患者における治療後の下部尿路系障害とクオリティ・オブ・ライフに関する同時化学放射線治療と広汎子宮全摘術の比較)
International Urogynecology Journal 25:91-96 (2014)
Katepratoom C, Manchana T, Amornwicheit N*. (*corresponding author)