

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

飯島 岬 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Development of single nanometer-sized ultra fine oxygen bubbles to overcome the hypoxia-induced resistance to radiation therapy via the suppression of hypoxia-inducible factor-1 α

（ウルトラファイン酸素ナノバブルはhypoxia-inducible factor-1 α の抑制を介し低酸素状態に起因する放射線抵抗性を克服する）

Int J Oncol. 2018 Mar;52(3):679-686.

MISAKI IJIMA, NAVCHAA GOMBODORJ, YOSHIAKI TACHIBANA, KOHSUKE TACHIBANA, TAKEHIKO YOKOBORI, KYOKO HONMA, TAKASHI NAKANO, TAKAYUKI ASAO, RYUSUKE KUWAHARA, KAZUHIRO AOYAMA, HIDEHIRO YASUDA, MATTHEW KELLY, HIROYUKI KUWANO and DAI YAMANOUCHI

論文の要旨及び判定理由

がん診療における放射線療法の発展は、肺がん患者の生命予後の改善に大きく寄与してきた。しかし、放射線治療に対する抵抗性や、放射線障害性肺疾患（RILD）を含むしばしば致命的な副作用を誘発することも報告されている。Hypoxia Inducible Factor-1 α （HIF-1 α ）は腫瘍内の低酸素環境下で活性化し、放射線抵抗性を誘導する転写因子として報告されている。過去の報告ではHIF-1 α 阻害剤によって放射線抵抗性を克服しようとする試みもなされているが、HIF-1 α 阻害剤による非がん細胞への副作用が臨床応用への大きな障害となっている。本研究では、新規に開発したシングルナノメートルサイズの酸素ナノバブル水を用いることで低酸素誘導性の放射線抵抗性を克服できるかを癌細胞株を用いて検証した。まず、クライオ電子顕微鏡を用いた計測により本検討の酸素ナノバブルは2-3nmの粒子としてその存在が確認でき、そのナノバブル密度は 2×10^{18} particles/mLであることが明らかとなった。また、本研究の酸素ナノバブル水は通常培養下では癌細胞、非癌細胞ともに細胞生存に影響を与えないが、低酸素培養下で培養した場合、癌細胞で発現誘導されるHIF-1 α 蓄積が抑制されていた。さらに、酸素ナノバブル水は低酸素誘導性の放射線抵抗性を有意に改善することが明らかとなった。

酸素ナノバブルを用いた培地で培養されたがん細胞はHIF-1 α の発現が抑制され、結果として低酸素に起因する放射線治療抵抗性が抑制されたと考えられた。また、通常酸素条件下での培養における酸素ナノバブル水は正常細胞、がん細胞共に細胞生存、放射線感受性に影響しなかったことから、細胞毒性や正常組織への照射による副作用を惹起する可能性は低いと推察される。

今回の検討により、新規開発された酸素ナノバブルがHIF-1 α 抑制を介して低酸素状態に起因する放射線抵抗性を克服する新規ツールとなりえる可能性を示したことから、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

（平成30年2月16日）

審査委員

主査	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	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
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 病理診断学分野担任	小山 徹也 印

参考論文

1. Clinical and Radiological Discrimination of Solitary Pulmonary Lesions in Colorectal Cancer Patients.
World J Surg. 2017 Oct 5.
Ohtaki Y, Shimizu K, Nagashima T, Nakazawa S, Obayashi K, Azuma Y, Iijima M, Kosaka T, Yajima T, Ogawa H, Tsutsumi S, Arai M, Mogi A, Kuwano H.
2. High STMN1 Expression is Associated with Cancer Progression and Chemo-Resistance in Lung Squamous Cell Carcinoma. Ann Surg
Oncol. 2017 Dec;24(13):4017-4024.
Bao P, Yokobori T, Altan B, Iijima M, Azuma Y, Onozato R, Yajima T, Watanabe A, Mogi A, Shimizu K, Nagashima T, Ohtaki Y, Obayashi K, Nakazawa S, Bai T, Kawabata-Iwakawa R, Asao T, Kaira K, Nishiyama M, Kuwano H.
3. Elevated expression of $\Delta Np63$ in advanced esophageal squamous cell carcinoma.
Cancer Sci. 2017 Nov;108(11):2149-2155.
Kumakura Y, Rokudai S, Iijima M, Altan B, Yoshida T, Bao H, Yokobori T, Sakai M, Sohda M, Miyazaki T, Nishiyama M, Kuwano H.
4. Src kinase-associated phosphoprotein2 expression is associated with poor prognosis in non-small cell lung cancer.
Anticancer Res. 2015 Apr;35(4):2411-5.
Kuranami S, Yokobori T, Mogi A, Altan B, Yajima T, Onozato R, Azuma Y, Iijima M, Kosaka T, Kuwano H.
Anticancer Res. 2015 Apr;35(4):2411-5.