

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

遠藤 拓

主論文の題目
および
掲載誌・審査委員

題 目 放射線刺激により誘発されるインターロイキン 34 の
放射線治療抵抗性における潜在的役割について

掲載誌 聖マリアンナ医科大学雑誌 2017;45:173-183

主査 加藤 智啓

副査 三浦 偉久男

副査 松井 宏晃

〔論文の要旨・価値〕 【要旨】 がんの放射線療法では、がん細胞の放射線抵抗性が問題となっている。化学療法において抗がん薬耐性の獲得にインターロイキン (IL) -34 が関与しているとの報告があることから、本論文では、がん細胞が放射線長期暴露時に IL-34 を通して耐性を獲得するという仮説を立て、放射線暴露がん細胞株における IL-34 およびその関連分子の発現を検討している。〔方法〕ヒトの直腸がん、結腸がん、および前立腺がん（2種類）由来の細胞株を使用した。放射線単回および反復照射後、IL-34 とその受容体であるコロニー刺激因子1 受容体 (CSF1R)、受容体型チロシンフォスファターゼ (PTPRZ1)、および CD138 と、IL-34 と CSF1R を共使用している マクロファージ-CSF (M-CSF) の mRNA を定量的 RT-PCR 法にて測定した。また、放射線暴露時における IL-34 と M-CSF の発現に対する NF- κ B 阻害薬 (BAY11-7082) および非受容体型チロシンキナーゼ ABL の阻害薬 (STI-571) の影響を同様に解析した。〔結果〕予備的実験により照射線量を 20Gy とした。上記 4 種の細胞株すべてにおいて、単回照射後 IL-34 の発現は増加し 72 時間後に最大となった。M-CSF の発現も増加したが、24 時間後が最大であった。結腸がん細胞株を用いて行った実験で、単回照射後の IL-34 の発現増加は BAY11-7082 で有意に阻害されたが STI-571 では阻害されず、IL-34 の発現増加は NF- κ B を介していることが判明した。週 1 回 20Gy の 9 回反復照射においては、IL-34 の発現は照射回数依存的に増加したが、M-CSF の発現は 3 回目まで増加したものの、その後は増加しなかった。9 回反復照射に測定した IL-34 の受容体である CSF1R、PTPRZ1、および CD138 の発現解析では、CSF1R は 1 回照射後比 100 倍近く増加していたが、PTPRZ1 および CD138 有意な変化を示さなかった。〔結論〕本論文によって、放射線暴露時、特に長期暴露時にがん細胞において IL-34 とその受容体である CSF1R の発現が著増することが明らかとなり、がん細胞の産生する IL-34 が自身の CSF1R に作用することにより放射線抵抗性獲得につながる可能性が示された。【価値】本論文はがん細胞の放射線抵抗性獲得機序の解明に貢献し、また、IL-34 を標的とした治療の可能性を示した優れた論文である。

〔審査概要〕 審査は、主査、副査のほか数名の陪席者のもとに行われた。約 20 分の研究成果発表は、スライド・説明ともに明確で聞きやすいものであった。それに続く質疑応答では、放射線抵抗性の機序をどのように想定しているのか、がん細胞以外での IL-34 の発現はどのようなか、IL-34 の絶対量あるいは定量的 PCR での立ち上がりはどのようなであったか、反復照射の回数はどうに決めたか、IL-34 遺伝子のノックダウンは用いなかったのか、など数々の質問に真摯な態度で概ね的確に答えていた。約 40 分で質疑応答を終了した。最後に英語参考文献の一部の和訳により英語読解力を評価し、審査を終了した。

最 終 試 験 結 果 の 要 旨

〔研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価〕 本論文における実験の多くを自ら行っており、本研究への貢献度は十分であると判断された。また、申請論文の他にほぼ同時期に筆頭著者としての英文論文が受理されているなど、研究意欲も高いと判断された。発表・質疑応答も円滑でコミュニケーション能力も高かった。審査に臨む態度は真摯であった。英語読解力も概ね良好であった。以上より、遠藤拓君は学位(博士)授与に値すると判断された。