

報告番号	甲 (乙) 第	号	氏 名	武 居 友 子
論文審査担当者	主 査	外科学	北 川 雄 光	
放射線医学	茂 松 直 之	内科学	金 井 隆 典	
病理学	坂 元 亨 宇			
学力確認担当者：河上	裕	審査委員長：茂松	直之	
		試問日：平成29年	5月15日	

(論 文 審 査 の 要 旨)

論文題名：Downregulation of cytochrome c oxidase 1 induced radioresistance in esophageal squamous cell carcinoma
(食道扁平上皮癌においてシトクロムCオキシダーゼ1の発現低下が放射線耐性を誘導する)

本研究では、トランスポゾンを用いた新しい網羅的耐性遺伝子解析法により、食道扁平上皮癌における放射線耐性遺伝子の同定を行った。11遺伝子が放射線耐性候補遺伝子として同定され、その1つである、シトクロムcオキシダーゼ1 (Cytochrome c oxidase 1 : MT-CO1) の発現低下と放射線耐性の関係を明らかにした。また、MT-CO1の発現低下は、カスパーゼ経路によるアポトーシスを抑制することで、放射線耐性を引き起こすことが示された。

審査では、まず、トランスポゾンを用いた網羅的耐性遺伝子解析法の有用性に関連して、MT-CO1以外の耐性候補遺伝子と放射線耐性について問われた。放射線耐性株に複数のトランスポゾンが導入された場合、耐性に関連しない遺伝子が耐性候補遺伝子として同定される可能性があり、MT-CO1のように複数のサンプルから複数回同定された遺伝子は耐性遺伝子の可能性が高いと回答された。また、MT-CO1以外の10種類の耐性候補遺伝子が同定された株では、放射線照射後の生存率は親株と有意差が認められず、放射線耐性との関連は明かではなかったと回答された。

次に、MT-CO1の発現低下と放射線耐性について、MT-CO1をノックダウンすることにより、放射線耐性が証明されたか質問された。MT-CO1はミトコンドリアDNA上に配列されており、siRNA等によるノックダウンが困難であると回答された。

放射線耐性株のコロニーを作成する際に用いた7~11Gyの放射線線量について、細胞死を誘発する線量であり、より低線量でアポトーシスによる分裂死に対する耐性遺伝子を検討すべきではないかと質問された。研究では、コロニー作成のため様々な条件の照射線量を検討したところ、低線量または2Gyずつの分割照射ではコロニーが作成できず、高線量でコロニーを作成したが、線量については検討の余地のある課題であると回答された。

最後に、今後の臨床応用への展望について質問された。MT-CO1は、放射線耐性に関わる多くの遺伝子の1つであると考えられ、まずは網羅的解析の完遂により、その他の放射線耐性遺伝子を同定する必要がある。その後、臨床検体を用いて、それぞれの放射線耐性遺伝子の発現を検討し、さらに放射線耐性遺伝子同士および抗癌剤耐性遺伝子との相互作用について検討が、臨床応用には必要であると回答された。また、放射線耐性遺伝子とメカニズムが解明により、効果的な治療の選択や遺伝子治療等の導入により、治療成績の向上が期待できると回答された。

以上、本研究は、トランスポゾンを用いた網羅的耐性遺伝子解析法が放射線耐性遺伝子の同定に有用であることを証明し、さらにMT-CO1の発現低下が放射線耐性と関連することを明らかにしたことから、今後の放射線耐性メカニズムの解明への有用性が示され、有意義な研究であると評価された。