

審査の結果の要旨

氏名 砂田 成章

本論文は放射線増感剤の一つである DNA-PK 阻害剤に関する新たな知見をまとめたものである。

放射線抵抗性を示すがんや正常組織に対する被ばくは、放射線治療を困難にしており、効率的な治療法の開発は急務である。この課題に関して、放射線増感剤はがんに対する放射線の感受性を高める薬剤であり、これまでも多くの増感剤が開発されてきた。しかし、副作用が大きいゆえ臨床で用いられている例はほとんどない。そこで本論文では、DNA DSB（二本鎖切断）修復の阻害により放射線増感を引き起こす DNA-PK 阻害剤に着目している。最近 DNA-PK が、DSB 修復に依存しない新たな機能を持っている可能性が報告され、その知見をもとに、DNA-PK 阻害剤を低濃度で放射線と併用することで見られる効果について詳細に検討されている。

第一章の序論では、がんの現状に加え、放射線治療向上のアプローチとして、放射線増感や重粒子線の研究に関して本研究の背景や目的が説明されている。

第二章では、本研究で用いられた実験の方法が説明されている。研究におけるエンドポイントはミクロな視点からマクロな視点へ、影響解析については DSB や細胞周期の解析が、細胞死の詳細については DNA の断片化や細胞老化の解析が、最終的な細胞の生死は細胞生存率試験などが採用されている。

第三章では、DNA-PK 阻害剤の濃度変化に対する X 線との併用効果について論じられている。DNA-PK 阻害剤の放射線増感に関する研究報告はこれまでも数多くあるが、濃度に関する知見、特に低濃度域に関してはほとんどわかっていない。そこで細胞に対して毒性を示さない程度の低濃度 NU7441 は、DSB 修復阻害を引き起こさずに放射線増感を誘導することを見出した。薬剤濃度を抑えながらも一定の効果が得られることは、臨床における患者に対する副作用低減にもつながる点で有用と言える。さらに興味深い知見として、がん抑制遺

伝子である p53 遺伝子に異常がある細胞の方が、放射線増感効果が高い傾向が見られた。がん患者の約半数のがん細胞は p53 遺伝子に異常を有しており、放射線抵抗性などの治療困難性に関わっていることから難治性がんの克服も期待される。

第四章では、第三章で得られた知見である、低濃度（無毒性濃度）の DNA-PK 阻害剤による DSB 修復阻害に依存しない放射線増感効果に関するメカニズムについて論じられている。そこで細胞周期解析から、低濃度の NU7441 は放射線と併用することで、G2/M 期の細胞割合を増加させ（G2/M アレスト）、細胞増殖を抑制することが示された。DNA-PK の DSB 修復としての役割はこれまでも多くの報告があるが、修復に依存せずに細胞周期チェックポイントに影響を及ぼすことを示した点は新しく、今後本研究は、新たな DNA-PK の機能を詳細に解明するための足がかりになると考えられる。また p53 遺伝子の観点からは、p53 遺伝子に異常のあるがん細胞で特に顕著な G2/M アレストが観測され、細胞死の詳細解析（DNA の断片化や細胞老化）とも強い相関があることが示された。これらは第三章における細胞生存率とも一致しており、一連の結果に一貫性も見られる。

第五章では、低濃度 DNA-PK 阻害剤と高 LET 放射線との併用効果について論じられている。高 LET 放射線の生物効果については、低 LET 放射線とは異なることから多くの議論がなされてきたが、本研究で注目している DNA-PK 阻害剤との併用効果についてはあまり知られていない。そこで第三、四章の過程を X 線に代わって炭素線で検討したところ、X 線の結果同様に低濃度 NU7441 は、DSB 修復に依存しない G2/M アレストによる放射線増感を引き起こすことが示された。そして、この放射線増感の程度を解析した結果、炭素線による放射線増感効果は X 線に比べて小さくなることが示されたが、それでも臨床応用に向けては十分有用であることを示しており、重粒子線治療への導入が待たれる。

第六章では、本論文の総括として結論に加え、今後の課題と展望について述べられている。臨床応用へ向けたステップにおける本研究の位置づけと今後の課題が明確化されており、今後の発展を期待させる。

以上のように本論文は、低濃度（無毒性濃度）DNA-PK 阻害剤と放射線の併用は、DSB 修復阻害に依存せず、細胞周期チェックポイント（G2/M アレスト）制御を介した放射線増感を引き起こすことを示したものである。患者に対する

副作用を抑えることに関する提言や、DNA-PK の DNA 損傷応答における新しい知見を見出した点で、得られた成果は、将来の臨床応用を視野に入れて、学術面においても大変意義がある。

よって本論文は博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。