

## 審査の結果の要旨

氏名 藤澤 寛

本論文は炭素イオン線に代表される高 LET 放射線のがん治療の高度化を目的とし、粒子線の線量分布や放射線増感作用、DNA 損傷後の修復タンパク質の挙動に関する検討を行い、成果をまとめたものである。放射線治療の課題である放射線抵抗性を示すがんの治療や正常組織への被ばくを低減させるため、従来の光子線だけでなく近年では粒子線を用いる治療が注目されている。しかし高エネルギーに加速した粒子を使用できる施設は世界的にみても少ないため、国内の貴重な加速器施設を活用して研究が行われている。高 LET 粒子線の特徴である優れた体内線量分布と高い生物効果を持つことに着目し、放射線照射後の生物学的応答を細胞レベルとタンパク質レベルの両面から検討が行われている。

第一章は序論であり、がん医療の重要性やがん治療の方法である外科的手術、化学療法、そして放射線療法における現在の課題やその対策について説明している。また現在行われている放射線治療について詳しく論じ、特に粒子線がもつ物理的特性や粒子線治療の世界または日本における現状を述べている。

第二章は粒子放射線の特徴である線量分布に着目した検討が行われている。脊索腫という骨腫瘍に関しては、臨床において良い治療成績は報告されているが、細胞レベルでの基礎的な放射線生物学データが十分検討されていない点を課題ととらえ、またこれまで脊索腫細胞を用いた炭素イオン線と陽子線の生物効果が直接比較が行われていない点も課題としている。これらを解決するために OptiCell 細胞培養システムを積層することで簡便な三次元 *in vitro* モデルを構築し、荷電粒子の進行方向の各位置の細胞生存率を測定することで、炭素イオンが LET と線量に依存した細胞致死効果を持つことを示している。そして *in vitro* 生物学的観点から炭素イオン線の有用性を説明している。

第三章は高 LET 粒子放射線の特徴である複雑な DNA クラスター損傷に着目し、修復タンパク質であり DNA 修復経路選択に重要な働きをする CtIP タンパク質のフォーカス形成に関する検討を行っている。複雑な DNA 損傷が DNA 末端リセクションを引き起こしやすいくというこれまでの自分たちの成果報告に基

づき、高 LET 放射線をリセクションの反応を評価するためのツールとして利用している。炭素イオン線により複雑な DNA 損傷を与えた細胞に対し、ウェスタンブロッティング法を用いたタンパク質発現の解析や、蛍光免疫染色法を用いたタンパク質の局在をフォーカス形成という観点で評価を行っている。その結果、これまで報告されている CtIP の挙動とは異なる新たな挙動を持つことを示し、今後の CtIP の新たな機能や役割の発見につながる重要なきっかけを作ったといえる。そして考えられうる CtIP の新しい機能や役割を提示している。具体的には、二本鎖切断末端に生じるリセクションの長さや終点の制御や、RPA と Rad51 と置き換わりの制御に関係している可能性を提示しており、今後の研究につながる重要な指摘である。CtIP の新たな機能が明らかになると、どのように DNA 修復経路選択がなされ、どのようにそのバランスが保たれているのかが明らかとなり、DNA 修復メカニズムの解明につながるといえる。

第四章は高 LET 粒子放射線が生じさせる複雑な DNA クラスター損傷をより増感させるための放射線増感効果の評価が行われている。これまで得られている自分たちの成果に基づき、高 LET 放射線照射後の細胞にはリン酸化酵素である ATR 阻害剤 VE-821 が有効なのではないかという仮説を立て、VE-821 で処理された細胞に高 LET 炭素イオン線を照射し、細胞周期解析や小核法解析、細胞生存率解析による検討を行っている。そして VE-821 で処理を行うことで複数の小核を生じさせ、放射線増感があることを明らかにしている。さらに VE-821 はがん細胞で大きな放射線増感効果を持ち、正常細胞でほとんど増感作用を持たないことが分かり、がん治療戦略において重要であることを述べている。

第五章は本論文の総括と今後の課題と展望が述べられている。研究成果である第二章から第四章を章ごとに振り返り、最後に全体を総括している。今後の課題や展望については具体的な項目を挙げ、それに対する解決策が示されているため、今後の発展を期待させる。

以上のように本論文は、高 LET 粒子線に着目し生物応答を細胞およびタンパク質レベルで解析し、DNA 修復メカニズムの解明から粒子線の線量分布や放射線増感作用を検討し、高 LET 粒子線のがん医療への有用性を示したものである。粒子線を扱える施設が世界においても数が少なく、得られた成果は大変貴重であり、本論文は今後の高 LET 粒子放射線治療、バイオイメージング、バイオエンジニアリングの高度化につながる非常に意義のある論文といえる。

よって本論文は、バイオエンジニアリング専攻での、博士（工学）の学位請求論文として合格と認められる。