医甲様式２

論文審査の要旨(甲)

申請者領域･分野　氏名	腫瘍制御科学領域　放射線腫瘍学教育研究分野　　一瀬 浩司
指導教授氏名	青木　昌彦
論文審査担当者	主　査　鬼島　　宏 副　査　山田　勝也　　　副　査　上野　伸哉

（論文題目）

Complementary killing effect of tirapazamine in combination with radiation therapy on cells with high aldehyde dehydrogenase activity in SAS cell line（アルデヒドデヒドロゲナーゼ高活性 SAS 細胞に対する放射線療法とチラパザミンの相補的殺細胞効果）

（論文審査の要旨）

放射線治療の有効性を向上させるためには、腫瘍内の低酸素分画や癌幹細胞様細胞といった放射線抵抗性分画を標的とした増感法を確立することが重要である。近年、低酸素状態によって腫瘍内にアルデビドデヒドロゲナーゼ高活性腫瘍細胞（ALDH high cells）が誘導され放射線治療抵抗性の要因となっていることが示されてきている。

そこで申請者は、頭頚部癌培養細胞において ALDH high cells を標的として、放射線治療と低酸素細胞毒チラパザミンの併用による抗腫瘍効果を解析し、以下の結果を得た。

1. 5 種類のヒト頭頚部癌細胞株 SAS, Ca9-22, HO-1-u-1, HSC-2, HSC-3 を検討したところ、いずれも低酸素（1% O_2）チラパザミン添加で細胞毒性が増強した。3 次元スフェロイドから単細胞への分散が良好であったヒト舌癌細胞株 SAS でのみ、以下の解析を行った。
2. SAS 細胞のスフェロイド内部には、hypoxia-inducible factor-1α（HIF-1α）陽性領域が検出され、carbonic anhydrase IX (CAIX) 遺伝子も発現していた。
3. フローサイトメトリーで解析したところ、単層培養と比較してスフェロイドにおいて ALDH high cells の割合が有意に高値を示した。前項の結果と合わせて、スフェロイド内には、低酸素分画を有し、ALDH high cells の割合が増加していることが確認された。
4. 放射線照射単独では、スフェロイド内の ALDH high cells の割合は維持されていた。一方、低酸素細胞毒チラパザミン投与下で放射線照射を行った結果、ALDH high cells は減少していた。
5. コロニー形成試験でも、スフェロイド内部の HIF-1α 陽性領域における ALDH high cells が確認された。放射線照射単独もしくはチラパザミン単独では、ALDH high cells が維持されたが、放射線照射とチラパザミンの併用では、ALDH high cells が減少した。

以上の検討より、放射線抵抗性を示す ALDH high cells に対しては、酸素細胞毒チラパザミンの併用が相加的な細胞毒性効果を示すことが明らかにされた。

本論文は、低酸素分画を有する頭頚部癌に対して放射線治療とチラバザミン併用の有効性を証明し、放射線抵抗性分画を標的とした治療抵抗性制御の機序の一端を解明した内容で、学位授与に値する。

公表雑誌等名	International Journal of Radiation Research (2021 年 5 月受理)