

学位授与番号：甲 1108 号

氏 名：菅野 宏

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：令和 1 年 6 月 12 日

学位論文名：

**Nafamostat mesilate enhances the radiosensitivity and reduces the radiation-induced invasive ability of colorectal cancer cells.**

（大腸癌における放射線感受性増強と放射線誘導性浸潤能抑制を目的としたメシル酸ナファモスタット併用放射線療法に関する検討）

学位論文審査委員長：教授 吉田清嗣

学位論文審査委員：教授 朝倉正 教授 青木学

# 論文要旨

氏 名	菅野 宏	指導教授名	矢永 勝彦
<p>主論文</p> <p><b>Nafamostat mesilate enhances the radiosensitivity and reduces the radiation-induced invasive ability of colorectal cancer cells.</b></p> <p>(大腸癌における放射線感受性増強と放射線誘導性浸潤能抑制を目的としたメシル酸ナファモスタット併用放射線療法に関する検討)</p> <p>Hiroshi Sugano, Yoshihiro Shirai, Takashi Horiuchi, Nobuhiro Saito, Yohta Shimada, Ken Eto, Tadashi Uwagawa, Toya Ohashi, Katsuhiko Yanaga Cancers. 2018; 10(10): 386</p> <p>要旨</p> <p><b>【背景】</b></p> <p>大腸癌は、世界で3番目に多い癌であり、癌の死因の第4位である。術前化学放射線療法は局所進行下部直腸癌患者に対する標準治療である。一方、いくつかの研究では、放射線照射が癌細胞においてNF-<math>\kappa</math>B活性化を誘導することが報告されている。NF-<math>\kappa</math>Bは、放射線耐性を引き起こし、腫瘍細胞遊走および浸潤を促進する重要な転写因子として知られている。我々は以前に、合成セリンプロテアーゼ阻害剤であるメシル酸ナファモスタット(FUT175)が、NF-<math>\kappa</math>B活性化を阻害することによって消化器系癌の抗癌剤に対する感受性を高めることを報告した。本研究では、大腸癌における細胞増殖、遊走および浸潤に対するFUT175併用放射線療法の効果を評価した。</p> <p><b>【方法】</b></p> <p>ヒト大腸癌細胞株SW620およびDLD-1細胞に対し放射線照射、FUT175投与、FUT175ト併用放射線照射を施行し、各群におけるNF-<math>\kappa</math>B活性化、アポトーシス、遊走能、浸潤能、MMP-2/-9の酵素活性を測定した。動物実験ではヌードマウスにSW620細胞を皮下接種し、大腸癌皮下腫瘍モデルを作成し、上記の治療を行い、効果を検討した。</p> <p><b>【結果】</b></p> <p>FUT175併用放射線照射群では放射線群と比較し有意にNF-<math>\kappa</math>B活性化を抑制した。さらに、FUT175は放射線照射による腫瘍増殖抑制、アポトーシス誘導を増強した。大腸癌皮下腫瘍モデルにおいても同様の効果が認められた。さらに、FUT175は、MMP-2/-9の酵素活性を直接阻害することにより、放射線照射によって引き起こされる癌細胞の遊走および浸潤を抑制した。</p> <p><b>【結論】</b></p> <p>FUT175はヒト大腸癌に対する放射線照射療法の抗腫瘍効果を増強する。またFUT175は放射線誘導性腫瘍浸潤を抑制する。したがって、放射線療法中のFUT175の使用は、大腸癌患者における放射線療法の有効性を改善する可能性がある。</p>			

## 学位論文審査結果の要旨

菅野宏氏の学位申請論文は主論文 1 編からなり、主論文の邦題は「大腸癌における放射線感受性増強と放射線誘導性浸潤能抑制を目的としたメシル酸ナファモスタット併用放射線療法」で 2018 年の *cancers* 誌に掲載された。

2019 年 5 月 31 日、矢永勝彦教授ご臨席のもと、審査委員長吉田清嗣および朝倉正、青木学両教授を審査委員として公開学位審査会を開催し、菅野氏による研究概要の発表に続いて口頭試験を行った。席上、

- メシル酸ナファモスタットが NF- $\kappa$ B 活性を阻害する機序は何か？
- 放射線照射で活性化された NF- $\kappa$ B が転写制御する遺伝子は何か？
- 大腸癌細胞では NF- $\kappa$ B は恒常的に活性化されているのか？
- メシル酸ナファモスタットの増殖抑制効果は高いが、細胞周期はどのように変化していたか？
- 放射線による遊走能および浸潤能促進機構は何か？
- 放射線で MMP2/9 が活性化されるメカニズムは何か？
- メシル酸ナファモスタットが MMP を阻害するメカニズムは何か？
- 観察された現象を発がんマウスモデルなどで検証できるのか？

など多数の質問があり、菅野氏はこれまでの多岐にわたる研究成果や内外の文献情報も交えながら極めて的確に回答し、活発な議論がなされた。その後、朝倉、青木両教授と慎重に審議した結果、本論文は放射線照射による NF- $\kappa$ B の活性化をメシル酸ナファモスタットが抑制し、腫瘍増殖の抑制や細胞死誘導を増強すること、また MMP2/9 の酵素活性を阻害することで放射線照射による癌細胞の遊走や浸潤を抑制することを見出しており、局所進行下部直腸癌患者の標準治療となっている術前化学放射線療法へのメシル酸ナファモスタット併用の有効可能性を示唆する知見を得ていることから、学位申請論文として十分価値があるものと認めた次第である。