

京都大学	博士（医 学）	氏 名	朱 宇熹 (Yuxi ZHU)
論文題目	Involvement of Decreased Hypoxia-Inducible Factor 1 Activity and Resultant G ₁ -S Cell Cycle Transition in Radioresistance of Perinecrotic Tumor Cells (低酸素誘導性因子-1（HIF-1）陰性の低酸素がん細胞は、細胞周期をG ₁ 期からS期に移行させることで放射線抵抗性を獲得する)		
(Dissertation Summary) Cancer patients often suffer from local tumor recurrence after radiation therapy. Some intracellular and extracellular factors, such as activity of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1), cell cycle status, and oxygen-availability, have been suggested to affect a DNA damage response and eventual radioresistant characteristics of cancer cells. But when, where, and how these factors affect one another and induce cellular radioresistance is largely unknown. Here, we analyzed mechanistic and spatio-temporal relationships among them in highly heterogeneous tumor microenvironments. Experiments <i>in vitro</i> demonstrated that a decrease in the glucose concentration reduced the transcriptional activity of HIF-1 and expression of a downstream gene for the cell cycle regulator p27^{Kip1} even under hypoxic conditions. Then, the proportion of cells in radioresistant S-phase increased, whereas those in radiosensitive G₁-phase decreased, significantly. Immunohistochemical analyses showed that cancer cells in perinecrotic hypoxic regions, which should be under low glucose conditions, expressed little HIF-1α; and therefore, were mainly in S-phase and less damaged by radiation treatment. Continuous administration of glucagon, which increases blood glucose concentration and resultantly improve glucose-availability in perinecrotic hypoxic regions, induced HIF-1α expression and increased radiation-induced DNA damage. Taken all together, these results indicate that cancer cells in perinecrotic regions, which would be under low glucose and hypoxic conditions, obtain radioresistance by decreasing the level of both HIF-1 activity and p27^{Kip1} expression and adjusting their cell cycle to the radioresistant S phase.			

(論文内容の要旨) 放射線治療技術の進歩にもかかわらず、がんはしばしば再発する。これは腫瘍内の一部のがん細胞が放射線治療への抵抗性を獲得しており、がんの再発を導くためであると考えられている。しかし、腫瘍内の何処で如何にしてがん細胞が放射線抵抗性を獲得するのかは不明である。申請者は、細胞の放射線抵抗性を左右する酸素分圧、細胞周期、HIF-1 活性等の要因が、がん組織内の複雑な微小環境の下で如何に相俟って放射線抵抗性を誘導するのかを以下の様に解明した。 細胞はHIF-1の活性化を介して低酸素環境への適応を図る。しかし申請者は、細胞へのグルコース供給を断った場合には、たとえ低酸素環境下であってもHIF-1活性が減少することを見出した。そして細胞周期制御因子p27^{Kip1}の発現量が低下し、細胞周期が放射線感受性のG₁期から放射線抵抗性のS期に進行することを明らかにした。免疫組織染色によって、腫瘍内の壊死領域に接して存在する低酸素がん細胞がHIF-1陰性であり、その大多数がS期にあることを確認した。血糖値を増加させる作用を持つグルカゴンを担当マウスに持続投与すると、当該HIF-1陰性低酸素がん細胞がHIF-1活性を獲得するようになり、放射線感受性も向上することを確認した。以上の結果は、十分なグルコースを得られない壊死層近傍の低酸素がん細胞はHIF-1とp27^{Kip1}の発現を抑え、そして細胞周期をS期に進行させることで放射線抵抗性を獲得していることを示している。以上の研究は腫瘍内の複雑な微小環境の中で一部のがん細胞が放射線抵抗性を獲得するメカニズムの解明に貢献し、がんの再発を克服する新たな放射線治療法の確立に繋がる重要な基礎研究である。
(論文審査の結果の要旨) 本研究は、細胞の放射線抵抗性を左右する酸素分圧、細胞周期、HIF-1 活性などの要因が、がん組織内の複雑な微小環境下で如何に相俟って放射線抵抗性を誘導するのかを解明したものである。 細胞はHIF-1 の活性化を介して低酸素環境への適応を図ることが知られているが、本研究では、細胞へのグルコース供給を断った場合には低酸素環境下においてもHIF-1 活性が減少することを見出した。そして細胞周期制御因子p27^{Kip1}の発現量が低下し、細胞周期が放射線感受性のG₁期から放射線抵抗性のS期に進行することを明らかにした。免疫組織染色によって、腫瘍内の壊死領域に接して存在する低酸素がん細胞がHIF-1 陰性であり、その大多数がS期にあることを確認した。血糖値を増加させる作用を持つグルカゴンを担当マウスに持続投与すると、当該HIF-1 陰性低酸素がん細胞がHIF-1 活性を獲得するようになり、放射線感受性も向上することを確認した。 これらの結果は、十分なグルコースを得られない壊死層近傍の低酸素がん細胞はHIF-1 とp27^{Kip1}の発現を抑え、そして細胞周期をS期に進行させることで放射線抵抗性を獲得していることを示している。 以上の研究は、腫瘍内の複雑な微小環境の中で、がん細胞が放射線抵抗性を獲得するメカニズムの解明に貢献し、がんの再発を克服する新たな放射線治療法の確立に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成24年9月26日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降