

石川 紘平 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Involvement of ferroptosis-defensive xCT/GPX4 axis in radioresistance and its impacts on prognosis in oral squamous cell carcinoma

(口腔扁平上皮癌の放射線抵抗性におけるフェロトーシス防御性 xCT/GPX4 axis の関与と予後への影響)

放射線療法は進行性の口腔扁平上皮癌 (OSCC) 患者の主要な治療法であるが、その治療効果は低く、患者の予後不良を引き起こす。そのため、放射線抵抗性の問題を解決するために、新たな治療戦略の開発が期待されている。放射線は鉄依存性脂質過酸化によって引き起こされる細胞死の一形態であるフェロトーシスを誘発する。xCT/グルタチオンペルオキシダーゼ 4 (GPX4) axis は主にフェロトーシス防御システムに関与しているため、この xCT/GPX4 axis を標的にするとフェロトーシスに対するがん細胞の脆弱性を増強させる可能性がある。しかしながら、OSCC における xCT/GPX4 axis の臨床的意義と治療標的としての可能性は依然として不明である。そこで本研究は、OSCC において xCT/GPX4 axis が放射線の抗腫瘍効果に関与し、xCT/GPX4 axis を標的にするフェロトーシス誘導剤を併用した放射線療法の効果を明らかにすることを目的とした。

まず、5-FU 系抗癌剤を併用した術前化学放射線療法後に外科的切除を施行した 92 例の OSCC 患者の生検標本を用いて、免疫組織化学的染色にて xCT と GPX4 の発現を半定量的に評価し、各種臨床項目や予後との関連性を解析した。次に、xCT と GPX4 をそれぞれ阻害することによりフェロトーシスを誘導する erastin と RSL3 が OSCC 培養細胞における放射線感受性や脂質過酸化に及ぼす影響を検討した。さらに、鉄キレート剤である Deferoxamine を用いてフェロトーシスにおける脂質過酸化の変化を検討した。また、OSCC 細胞を移植した異種移植マウスモデルを用いて、放射線と erastin あるいは RSL3 を組み合わせた治療効果を評価した。xCT および GPX4 高発現している OSCC 患者群は全生存率、無病生存率ともに低発現患者群に比べて有意に低下していた。また、多変量解析では GPX4 高発現は独立した予後不良因子であり、xCT/GPX4 axis が OSCC の臨床転帰に影響を与えることが示された。2 種類の OSCC 細胞株を使用した解析により、放射線照射を受けた細胞の生存率は、フェロトーシス阻害剤である ferrostatin-1 によって増加し、erastin あるいは RSL3 によって減少することが明らかになった。さらに、erastin と RSL3 の抗腫瘍効果の増強には脂質過酸化の増加が伴ったが、これは Deferoxamine によって抑制された。in vivo マウスモデルでは、放射線単独と比較し、放射線と erastin あるいは RSL3 の併用療法において抗腫瘍効果が増加した。また、これらの効果は腫瘍細胞における脂質過酸化マーカーである 4-HNE の発現増加と関連していることが明らかとなった。本研究から、OSCC において、xCT/GPX4 axis は放射線の抗腫瘍効果に関与することが示唆された。さらに、xCT/GPX4 axis を標的とするフェロトーシス誘導剤を併用した放射線療法が OSCC 患者の予後を改善する可能性があることが示唆された。

審査では、フェロトーシスが OSCC における細胞死のどのくらいの割合を占めるのか、正常細胞でも起こるのか、セレンやビタミン E の及ぼす影響、GPX4 転写制御について、xCT と GPX4 の間のカスケードについて、抗がん剤の影響について、フェロトーシスを抑制したときの影響の程度について、など様々な質疑応答がなされたが、申請者から概ね適切な回答と考察がなされた。以上より総合的に、本研究は学位授与に値するものと評価された。

審査委員長 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学担当教授

(署名)

折田 頼尚