

論文題目

FOXM1-mediated regulation of reactive oxygen species and radioresistance in oral squamous cell carcinoma cells

(FOXM1 を介した口腔扁平上皮癌細胞における活性酸素の制御と放射線抵抗性)

放射線抵抗性は口腔扁平上皮癌 (OSCC) 克服の大きな課題である。この問題を解決するために、われわれは OSCC 細胞株に通常臨床と同様の 2Gy/day の分割照射を行って樹立した臨床的放射線抵抗性 (CRR) 細胞株を樹立した。本研究では、OSCC 細胞における放射線抵抗性の制御を調べるために、CRR 細胞とその親株を用いて遺伝子発現解析を行った。

研究では、照射を行った CRR 細胞と親株の経時的な遺伝子発現変化から、forkhead box M1 (FOXM1) を抽出し、CRR 細胞株を含む OSCC 細胞株および臨床検体における FOXM1 発現を解析した。CRR 細胞株を含む OSCC 細胞株において FOXM1 の発現を抑制あるいは上昇させ、様々な条件下で放射線感受性、DNA 損傷、細胞生存率について検討した。また、放射線耐性を制御する分子ネットワーク、特に酸化還元経路を調べ、治療への応用の可能性として FOXM1 阻害剤の放射線増感効果を検討した。

その結果、FOXM1 は正常なヒト角化細胞では発現していなかったが、いくつかの OSCC 細胞株で発現していた。なかでも CRR 細胞では親株と比較し、FOXM1 の発現が上昇していた。臨床検体では、FOXM1 の発現は放射線照射後に残存または再発した腫瘍検体で上昇していた。また FOXM1 特異的 siRNA 処理は放射線感受性の増強を、FOXM1 の過剰発現は放射線感受性の低下をもたらし、両条件下で DNA 損傷は有意に変化し、レドックス関連分子や活性酸素の生成量と相関していた。また、FOXM1 阻害剤であるチオストレプトンで処理すると、CRR 細胞の放射線感受性の増強がみられた。

以上より、FOXM1 がレドックス関連分子や活性酸素産生を介して OSCC の放射線抵抗性に関与していることが示唆された。また、FOXM1 を標的とすることで放射線増感効果を高め、放射線耐性を解除できる可能性があることが明らかとなった。以上の結果から、FOXM1 を介した活性酸素の制御は放射線抵抗性 OSCC に対する新規治療標的となりうる可能性が示唆された。また放射線照射を繰り返すことで、FOXM1 を恒常的に高発現する細胞が出現し、放射線抵抗性を獲得することが推測された。

審査の過程においては、マイクロアレイの結果 FOXM1 を選択した理由、FOXM1 の高発現と低発現の定義はどのように決めたか、チオストレプトンを選択した理由、PFS 関わる因子に関して多変量解析を行ったか、RT への感受性に関して細胞周期に関連した他の要因は無かったか、チオストレプトンをマウスには投与しなかったのか、特に RT+チオストレプトンを行って見たらどうか、RT の照射線量の設定方法、ROS/SOD を免疫染色以外で観察できる方法は無かったか、臨床応用については今後どのような展開を考えているか、などについて質問がなされ、申請者から概ね満足の得られる回答がなされた。

本論文は、口腔扁平上皮癌の治療において、FOXM1 を標的とすることで放射線増感効果を高め、放射線耐性を克服できる可能性を示したもので、今後の診断や治療へ応用が期待される。医学の発展に貢献する有意義な研究であり、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 学担当教授 折田頼尚

(署名)

折田頼尚