

○プロジェクト研究 0532-1

研究課題 放射線治療の治療可能比の改善に関する研究

サブテーマ : 細胞内生存シグナル阻害による放射線増感

○研究リーダー 放射線技術科学科教授 窪田宜夫
○研究分担者 放射線技術科学科嘱託助手 大原麻紀
(3名) 放射線医学総合研究所 岡安隆一
放射線医学総合研究所 野口美穂

○研究年度 平成18年度
(研究期間) 平成17年度～平成18年度(3年間)

1. 研究目的

腫瘍細胞内で働いている生存シグナル伝達経路の主要なものの一つPhosphatidylinositol-3-kinase(PI3K) -Akt経路が知られているが、この経路に関わる分子は多くの癌で遺伝子増幅や活性亢進が起きていることが報告されている。本研究では、放射線治療における放射線抵抗性を示す腫瘍の放射線感受性の増強を目指して、PI3K-Akt経路の阻害剤と放射線の併用効果を調べ、その放射線増感効果のメカニズムを探ることである。

2. 研究方法

研究に使った薬剤は、抗がん剤の可能性が示唆されている17-Allylamino-17-demethoxygeldanamycin (17AAG)の放射線増感効果について報告してきた。細胞はヒト肺がん細胞SQ-5と前立腺癌DU145である。実験には細胞生存率測定はコロニー形成法、DNA二重鎖切断の測定はコンスタントゲルフィールド電気泳動法、タンパク質発現はウエスタンブロッティング法によった。

3. 研究結果

17AAGはSQ-5細胞とDU-145細胞の両方の細胞に対して、放射線増感効果を示した。この放射線増感には放射線により引き起こされたDNA二重鎖切断の修復が17AAGにより有意に阻害されていることが観察された。

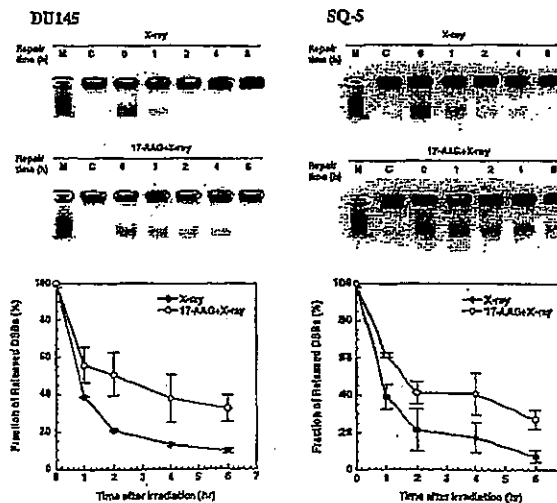


図1 ヒト腫瘍細胞でのDNA二重鎖切断の修復に及ぼす17AAGの影響

また、DNAの二重鎖切断の修復機構のひとつである相同組換え修復に関与するRad51の発現量の減少と、Rad51と相互作用することの知られているBrca2がHsp90とも相互作用していることが免疫沈降によって明らかにされた。

4. 考察(結論)

我々はずでにHsp90の阻害剤であるgeldanamycinと、抗がん剤の可能性が示唆され、臨床試験が進められている17AAGの放射線増感効果について報告してきた^{1,2)}。そしてその放射線増感効果のメカニズムには、腫瘍細胞で強く発現しているタンパク質で、細胞の生存促進、アポトーシス抑制に働くAktの抑制が大きく関与していると考えてきた。そして今回は、17AAIはAktの抑制に加えてBrca2もHsp90のclient proteinであり、その結果Brca2と相互作用するRad51の発現抑制、DNA修復抑制により放射線増感効果が引き起こされることが示唆された。

5. 成果の発表(学会・論文等, 予定を含む)

学会発表

・野口美穂、窪田宜夫、岡安隆一、他: DNA二重鎖切断修復に対するHsp90阻害剤17AAGの影響 第49回日本放射線影響学会(札幌)2006年9月

論文

・Noguchi M, Kubota N, Okayasu R, et al: Inhibition of homologous recombination repair in irradiated tumor cells pretreated with Hsp90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin. *Biochem Biophys Res Commun* 351: 658-663, 2006.

・Kubota N, Matsumoto Y, and Machida H: Heat shock protein 90 inhibitor geldanamycin and 17AAG as anti-cancer therapeutic agents. *Jpn J Hyperthermic Oncol* 22: 201-210, 2006.

6. 参考文献

1) Machida H, Kubota N, et al: Geldanamycin, an inhibitor of Hsp90, sensitizes human tumor cells to radiation. *Int J Radiat Biol* 79: 973-980, 2003

2) Machida H, Kubota N. et al: Heat shock protein 90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin potentiate the radiation response of tumor cells grown as monolayer cultures and spheroids by inducing apoptosis. *Cancer Sci* 96, 911-917, 2005.

※プロジェクト研究課題には、研究番号が定められています。番号は学内ホームページ「教職員の広場→学内研究→配分額一覧」を御覧下さい(研究番号は研究報告会発表番号とは異なりますのでご注意ください。)