OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	小胞体ストレスを介した放射線増感作用の研究
Author(s)	遠藤, 洋子
Citation	癌と人. 2009, 36, p. 55-56
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23547
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

小胞体ストレスを介した放射線増感作用の研究

遠　藤　洋　子*

放射線治療はがん治療の重要な手段ですが，その効果を最大限に発揮するためには，がん細胞が活発に分裂していることや，標的組織中に酸素分子が存在することなどが重要な要素となっています。

しかし進行した固形がんでは，がん細胞の増殖に血管新生が追いつかないことや，がん組織中の血管構築が不規則に起こることから，血管から栄養や酸素がゆきわたらない，いわゆる低酸素領域が存在します。この低酸素領域では，酸素分子が不足していることに加えて，細胞分裂も低下しているため，がん細胞は放射線抵抗性になっていると考えられます。

我々は，低酸素領域にも有効ながん治療法を開発することを目標として研究を進めていく中で，Insulin-like growth factor (IGF) が，低酸素下でのすい臓がん細胞 AsPC-1 の放射線感受性を増大させることを見出しました。

IGF はインスリンと似た構造をもつ増殖因子で，その受容体である IGF1R を活性化し，酸

素がある条件下では細胞分裂やエネルギー代謝，タンパク合成などを促進する作用があります。

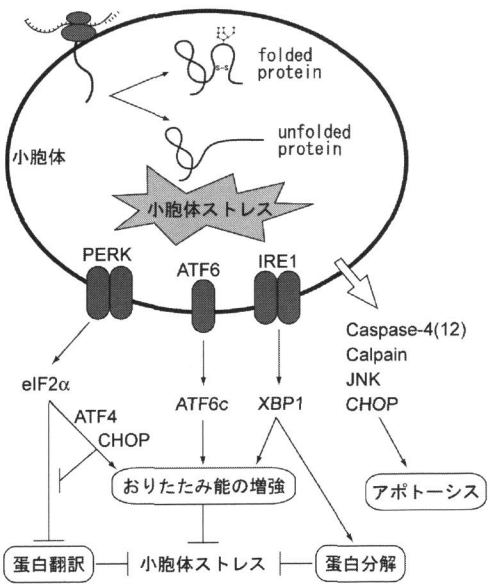
我々は，低酸素下でのIGFによる放射線感受性の増大がどのような分子機構によってもたらされたのか検討を行いました。

■低酸素下でのIGF刺激は小胞体ストレスをもたらす

細胞から分泌されるタンパク質や細胞膜上のタンパク質はmRNAから翻訳された後，細胞内小器官の一つである小胞体の内腔で折りたたまれ，正しい立体構造をとるようになります。

しかし，細胞がグルコースの枯渇やウイルス感染，または低酸素などのストレス環境下におかれると，小胞体におけるタンパク質の折り畳みが正しく行われなくなり，小胞体内に異常な構造のタンパク質が蓄積します。この状態を小胞体ストレスと呼び，細胞はストレスを回避するための防御反応（Unfolded Protein Reaction; UPR）を活性化させます。小胞体ストレスが蓄積すると，最終的には細胞死を引き起こします（図1参照）。

図1



低酸素下でAsPC-1細胞にIGFを添加すると，小胞体ストレスに応答して上昇することが分かっているCHOPやATF4などの遺伝子発現およびタンパク量が上昇しました。また，小胞体ストレスの指標の一つであるXBP-1 mRNAのスプライシングも認められました。

したがって，低酸素下でのIGF刺激は小胞体ストレスをもたらすということが判明しました。この反応は通常酸素濃度下では観察されず，低酸素環境下に特異的な反応であると考えられます。

■CHOPの抑制によりIGF刺激による放射線感受性が低下する

CHOPは小胞体ストレスによって発現が上昇する転写因子で，小胞体ストレスの増強やアポトーシスの誘導を引き起こすことが知られていますが，その詳細なメカニズムは分かっていません。

我々は，CHOPが放射線感受性を上昇させた鍵分子ではないかと考えました。

AsPC-1細胞にRNA干渉法に基づいてCHOPのshRNAを導入してCHOPのタンパク量を低下させたところ，低酸素下IGF刺激による放射線感受性がコントロールに比べて低下しました。

つまり，CHOPが放射線感受性を増大させた一因であるということが明らかになりました。

この結果から，固形癌の低酸素領域で小胞体ストレスを増強させることによって，臨床での放射線治療の効果を高めることができるのではないかと期待されます。

今後は，小胞体ストレスから放射線感受性の増大へつながる詳細なシグナルの解析を行う予定です。

最後になりましたが，大阪癌研究会より平成19年度一般学術研究助成金を賜りましたことを深く感謝いたします。

＊大阪府立成人病センター　研究所　生化学部門
平成19年度一般学術研究助成金交付者