

## 放射線耐性がんの克服

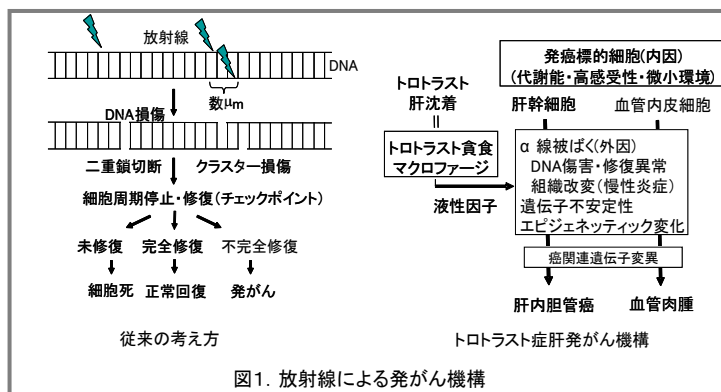


東北大学加齢医学研究所 病態臓器構築研究分野  
福本 学

細胞の放射線に対する応答は複雑で、科学的興味が尽きません。かつての医原病であるトロトラスト誘発肝がんの発がん機構の解析を行う中から、より有効ながん治療に貢献するような放射線治療に耐性を示すがんの分子機構の解明を目指しています。

### ●はじめに

放射線は怖いもの、という意識が一般にはあります。五感で検知できない上に、体温を0.001℃上昇させるほどのわずかなエネルギー量の全身被ばくで60日以内に半数が亡くなります。被ばく後、短期間で起こるので急性障害と呼ばれています。もっと少ない被ばく量ではがんになる、と考えられています。長年経ってから症状が出てくるので晩発障害と呼ばれています。その機構として、放射線によって遺伝子をコードしているDNAに変異が起こる。変異が細胞の生存に関わるならば細胞死が、生存に有利ならばがん化が起こる、と考えられてきました。しかし、トロトラスト<sup>注</sup>被注入患者の病理標本を用いて、内部被ばくによる発がんの分子機構を解析した結果、そのような単純明快なものではなく、臓器内で起こる複雑な生物応答の結果発がんに至ることを明らかにしました(図1)。さらに、トロトラスト誘発がんは発がん過程ばかりでなく、がん化後も引き続いて起こった長期微量被ばくにも耐えて生き残った結果ではないか、と思いを立ちました。



### ●がんに対する放射線療法

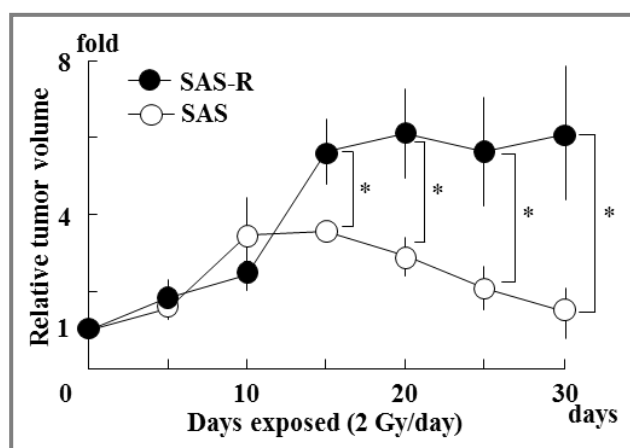
がんの放射線療法は、手術や化学療法と異なり、患者さんの全身への負担が少ない上、がん周囲の機能を温存することが可能です。また、化学療法との併用の有効性も明らかになってきました。標準的な分割放射線療法は、1日2グレイ(Gy)、週に5日、合計60-80Gyという照射スケジュールとなっています。高線量の放射線に一気に被ばくすれば、どんな細胞でも死んでしまいますが、2Gyの1回照射では、正常細胞が腫瘍細胞よりも放射線障害からの回復が起こりやすいという、経験から割り出されました。放射線治療の最大の敵は、放射線

治療が効かないか治療後に再発したがんです。そのようながんは最初から耐性なのか、治療前に比べて再発がんはより悪性か、について明確ではありませんでした。これらの疑問に答えを出すことによって、治療前に放射線療法が有効ながんか否かが予測可能となります。耐性細胞の出現を抑えたり、出現した耐性細胞を効率よく死滅させることもできるようになります。さらに、放射線療法によって誘発される二次がんの可能性も予測できるようになります。

### ●臨床的放射線耐性細胞 (clinically relevant radioresistant, CRR) 細胞株の樹立

今日まで、機能がなくなると放射線で死に易くなる分子の研究はありました。しかし、積極的に抵抗性を増加させる分子の探索は殆どされていません。何より私達が定義するまでは「放射線耐性」という言葉が曖昧だったために、耐性細胞の研究は多くありません。私たちの目的は、放射線療法に対する耐性、治療後再発に関係する分子マーカー、そして治療の効率を上げるための分子標的を探索することです。そこで、標準的な放射線療法に合わせて 2 Gy/日の X 線を 30 日間以上照射しても、安定して増殖し続ける細胞を「臨床的放射線耐性 (CRR)」細胞と定義し、その樹立を目指しました。長い試行錯誤の結果、CRR 細胞を樹立することに成功しました (図 2)。

図 2. ヌードマウス移植腫瘍の分割照射感受性



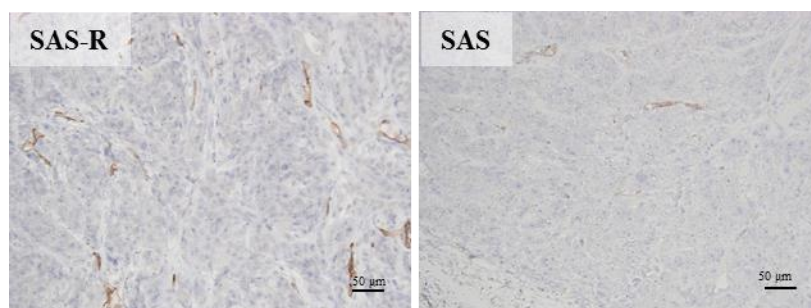
ヌードマウスへ移植後 24 時間ごとに X 線 2Gy を照射し、照射前の大きさと比較した。臨床的放射線耐性細胞 (SAS-R) 由来腫瘍の大きさは親株細胞 (SAS) 由来腫瘍に比べて有意に大きい ( $p < 0.05$ )。

### ●放射線耐性細胞からわかったこと

オートファジーと呼ばれる、細胞内のたんぱく質をリサイクルすることによって細胞を守る機構があります。しかし私たちは、放射線によってミトコンドリアからの活性酸素 (ROS) の漏出が起こり、オートファジーが誘導されると、細胞死が起こることを明らかにしました。ROS の発生やオートファジーを抑制すると放射線耐性になることもわかりました。CRR 細胞は、ROS を発生する抗がん剤にも耐性でした。CRR 細胞をヌードマウス皮下移植で形成した腫瘍も、毎日 2 Gy、30 日の照射に抵抗性である、CRR 腫瘍であることもわかりました (図 2)。がん細胞は、低酸素領域の方が ROS が発生しにくいいため、耐性であることが知られています。驚いたことに、CRR 腫瘍の方が親株腫瘍よりも血管密度が高く、放射線

耐性からみればむしろ不利であることがわかりました（図3）。また、マウス移植腫瘍でオートファジーを誘導する mTOR 阻害剤を投与して分割照射したところ、CRR 腫瘍細胞への直接影響ではなく、腫瘍血管に血栓が生じて虚血性に腫瘍が収縮することがわかりました。

図3. ノードマウス移植腫瘍内の血管密度



親株腫瘍 (SAS) に比べて、臨床的放射線耐性腫瘍 (SAS-R) 内の CD34 陽性細血管密度は有意に高い。

#### ●中線量長期被ばくの細胞影響

培養がん細胞に X 線 0.5Gy/12 時間の照射を続けると、1 か月以内に親株よりも耐性になることがわかりました。しかし毎日 2Gy 照射を続けると、30 日以内に死滅するので CRR ほどの耐性ではありません。そのような獲得性耐性は、細胞増殖に関わる経路が活性化することによって起こること、この経路を遮断する薬剤によって耐性が失われることもわかりました。

#### ●これから

分割照射では、照射と照射の間に起こる回復や、がん細胞周囲間質の反応も治療効果に影響します。がん細胞だけをとってみても、長期分割照射に対する細胞応答は 1 回照射への応答の単なる積み重ねではなく、獲得耐性という不可逆的な変化を伴うことがわかりました。耐性機構の解明によって、放射線の急性影響である細胞死と晩発影響である発がんが結びつくはずですが、正常組織を放射線から防護することも必要です。今後、不死化細胞を用いて腫瘍細胞との長期反復照射への応答の違いを検討する予定です。私たちは、積極的に治療に関わる、治療放射線病理学を目指しています。

注) トロトラストは、第二次世界大戦中に使用された血管造影剤で自然  $\alpha$  線源である。注入後、主に肝臓に沈着し、持続的に  $\alpha$  線被ばくを受ける。投与数十年して肝悪性腫瘍、特に肝内胆管癌と血管肉腫を誘発した。解剖例は、沈着量や被ばく量など詳細なデータが揃っており、ヒトの放射線内部被ばくによる発がん機構を解明するために貴重な資料となっている。