

## 臨床的放射線耐性肝がん細胞の 細胞増殖能獲得メカニズムの解明

### [1] 組織

代表者：大久保 恭仁（東北薬科大学）  
対応者：福本 学（東北大学加齢医学研究所）  
分担者：大竹 洋輔（東北薬科大学）  
小林 智徳（東北薬科大学）  
福本 学（東北大学加齢医学研究所）  
桑原 義和（東北大学加齢医学研究所）  
志村 勉（東北大学加齢医学研究所）

研究費：物件費 30万円

### [2] 研究経過

（本研究の目的）

通常がん細胞は放射線により細胞死が起きるが、放射線耐性細胞が出現することが知られている。この放射線耐性がん細胞は放射線治療後のがんの再発という問題を引き起こす。何故放射線に耐性を示すがん細胞が細胞増殖能を有するのかを解明することは今後のがんの放射線療法にとって非常に重要な研究課題である。福本研はヒト肝がん細胞株 HepG2 から放射線に耐性を示すがん細胞 (HepG2-R) を樹立した。この HepG2-R が高い EGF 誘導性 DNA 合成能を有することを我々は見出したが、そのメカニズムは不明である。EGF 受容体は癌遺伝子産物である ErbB ファミリーの一員 (ErbB1) であるので、ErbB ファミリーに焦点を絞りそのメカニズム解明を試みた。

（本研究の概要）

HepG2 及び HepG2-R の EGF 親和性を  $^{125}\text{I}$ -EGF 結合実験で比較検討する。ついで EGF 刺激の有無で HepG2 及び HepG2-R の ErbB ファミリー (ErbB1,2,3) の発現量及び二量体形成量を比較検討する。さらにそれら二量体のリン酸化も比較検討する。ErbB ファミリーの遺伝子レベルも比較検討する。

（研究打ち合わせ等の開催状況）

福本研とはデータ検討会を開くと同時に、メールで意見交換を随時行い次の実験計画を検討した。

### [3] 成果

（3-1）研究成果

- ①HepG2 と HepG2-R の EGF 刺激無しでの DNA 合成能の比較結果  
 $\text{HepG2-R}/\text{HepG2} = 6.5$
- ②HepG2 と HepG2-R の EGF 刺激有りでの DNA 合成能の比較結果  
 $\text{HepG2-R}/\text{HepG2} = 13$
- ③HepG2 と HepG2-R の EGF 親和性の比較結果  
 $\text{HepG2-R}/\text{HepG2} = 2.0$
- ④HepG2 と HepG2-R の ErbB1 の比較結果  
 $\text{HepG2-R}/\text{HepG2} = 0.5$
- ⑤HepG2 と HepG2-R の ErbB2 の比較結果  
 $\text{HepG2-R}/\text{HepG2} = 2.0$
- ⑥HepG2 と HepG2-R の ErbB3 の比較結果  
 $\text{HepG2-R}/\text{HepG2} = 3.0$

以上の結果から、HepG2-R では EGF 刺激無しでも HepG2 の 6.5 倍の DNA 合成能を有しており、EGF 刺激有りでは HepG2 の 13 倍という非常に高い DNA 合成能を有していた。しかし EGF 親和性は 2 倍に留まることから始めから EGF が結合した立体構造を有する ErbB2 の関与が大きいと推察された。二量体及びそのリン酸化も促進されていたことから、これら二量体は EGFR-ErbB2、EGFR-ErbB3、ErbB2-ErbB3 の 3 種のいずれかまたはそれらの混合のヘテロダイマーである可能性が示唆された。しかし、遺伝子レベルでの変化はこれらの結果と一致しなかった。

（3-2）波及効果と発展性など

HepG2-R が ErbB2,3 の高発現により高い DNA 合成能を獲得する可能性が示唆された。そこで、これらの抗体と放射線の併用により放射線耐性肝がん細胞の増殖を抑制する可能性が考えられる。これが可能になれば、肝がんの放射線治療による完治も期待できると考える。

#### [4] 成果資料

##### (1)論文

The modified high-density survival assay is the useful tool to predict the effectiveness of fractionated radiation exposure.

*J.Radiat.Res.* **51**,297-302 (2010)

##### (2)学会発表

放射線耐性肝がん細胞の細胞増殖能獲得メカニズムの解明

小林 智徳, 大竹 洋輔, 桑原 義和<sup>a</sup>, 福本 基<sup>a</sup>,  
円子 顕子, 山本 文彦, 福本 学<sup>a</sup>,

大久保 恭仁

(東北大加齢研<sup>a</sup>)

第17回 肝細胞研究会, 秋田, 2010年6月, プ  
ログラム・抄録集 p. 39