

放射線耐性腫瘍における微小循環系の形態的特性の解析

[1] 組織

代表者：江崎 太一

(東京女子医科大学)

対応者：福本 学

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

桑原 義和 (東北大学加齢医学研究所)

北原 秀治 (東京女子医科大学)

研究費：物件費 200 千円，旅費 0 千円

[2] 研究経過

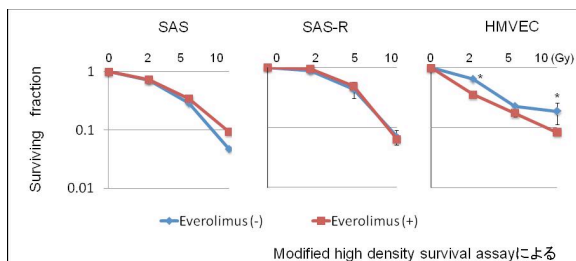
(本研究の目的・概要)

形態や機能の温存の点で優れた放射線治療は、癌の重要な治療法のひとつである。しかし、放射線治療中に出現する放射線耐性細胞の存在が再発を始めとする放射線治療の予後不良の原因となることが報告されている。そのため、放射線耐性の機構を解明し、より有効な放射線治療の開発をすることが強く望まれている。そこで本研究では、ヒト舌扁平上皮癌細胞株 SAS と、SAS に X 線を分割照射し樹立した放射線耐性細胞株 SAS-R を用いてヌードマウスへの移植腫瘍における組織学的解析と、その克服方法について、腫瘍の微小循環系に着目し検討した。本研究ではとくに、ヌードマウスへの移植腫瘍における血流のある機能性腫瘍血管をトマトレクチンにて可視化するシステムを確立し、血管新生阻害薬および放射線治療後の腫瘍血管の機能的な変化について組織学的に解析し、より有効な放射線化学療法の開発を目指した。

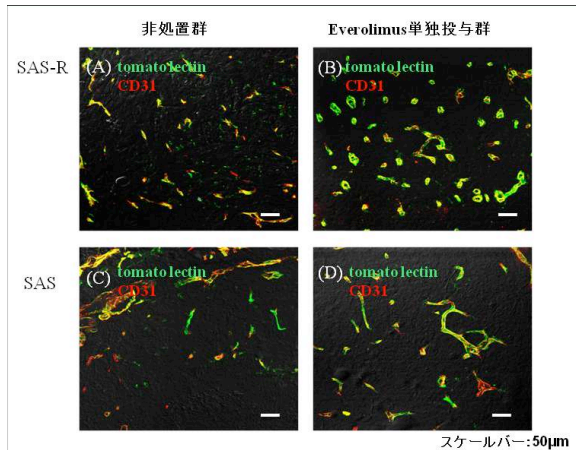
本研究に先駆けた実験において、標準的な放射線治療と同様に口腔扁平上皮癌細胞 SAS に 1 日 2Gy の X 線を 1 年以上分割照射し、臨床的放射線耐性細胞 SAS-R の樹立に成功した。SAS-R は、X 線を 1 日 2Gy 30 日以上照射しても増殖し続けるという特徴を有し、遺伝的背景が同じである親株 SAS との比較をすることにより、放射線耐性に特有な分子学的特徴を解明するために非常に有益な細胞である。

これらの腫瘍細胞をヌードマウス皮下に移植したところ、SAS-R 由来腫瘍では SAS 由来腫瘍と比較して腫瘍内血管密度が有意に高いことを発見した。

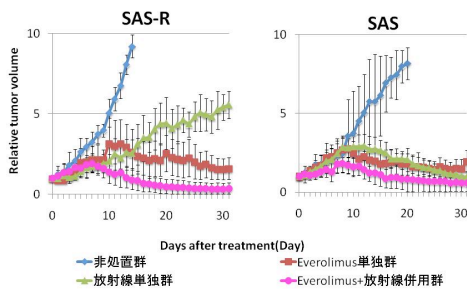
そこで、血管新生阻害薬である mTOR 阻害薬 (Everolimus) により SAS-R 腫瘍の放射線耐性が克服可能か検討した。まず、*in vitro* において、mTOR 阻害薬は血管内皮細胞 HMVEC に対して放射線感受性増強効果があることを確認した。



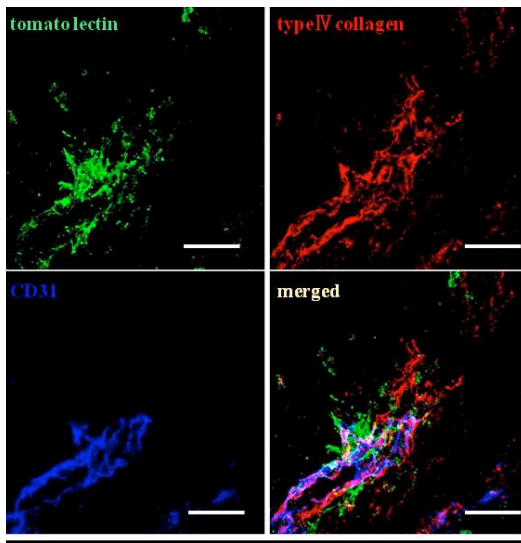
次に、ヌードマウスへの移植系に、Everolimus を経口投与下群では非処置群と比較して腫瘍内の血管腔が拡張し、トマトレクチン陽性な機能性血管が増加することが明らかになった。



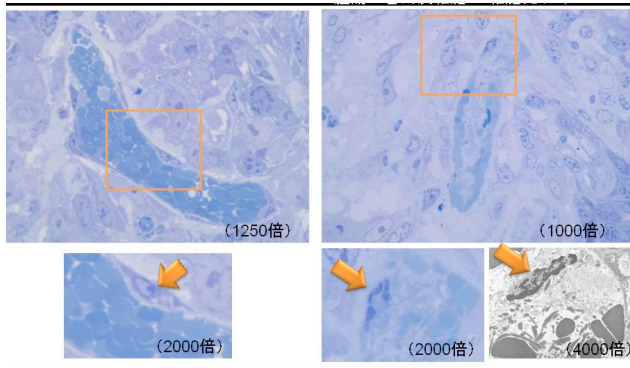
また、Everolimus を経口投与し X 線分割照射を併用した場合、SAS-R 由来腫瘍の腫瘍体積は、Everolimus 単独群や放射線単独群と比較して有意に減少した。



腫瘍内には血栓の形成像や血管の破綻像を多数認め、周囲の腫瘍細胞は壊死に陥っていることが明らかになった。



さらにアポトーシス像を有する血管内皮を多数認めた。



本研究により、樹立した臨床耐性細胞株由来の腫瘍は親株由来の腫瘍と比較して血管新生が盛んであることが明らかになった。さらに、放射線耐性腫瘍の克服には mTOR 阻害薬を併用した放射線分割照射により、腫瘍血管を標的とすることが有効であることが示された。

(研究活動状況の概要)

H22 年 7 月 11~20 日:東京女子医科大学 解剖学・発生生物教室にて共同実験を行った。

H22 年 10 月 18 日:第 63 回口腔外科学会学術総会

(千葉)にて研究成果の口頭発表を行った。

H22 年 10 月 20 日:第 53 回日本放射線影響学会(京都)にて研究成果の口頭発表を行った。

H23 年 3 月 4 日:東京女子医科大学 解剖学・発生生物教室にてセミナーおよび意見交換を行った。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

第一に、*in vitro*において、mTOR 阻害薬は血管内皮細胞 HMVEC に対して放射線感受性増強効果があることを確認した。Everolimus の放射線増強効果は、腫瘍細胞ではなく血管内皮への効果であることが示唆された。

第二に、ヌードマウスへの移植腫瘍において、Everolimus 投与時、SAS-R 由来腫瘍では、管腔が拡張し、トマトレクチン陽性の腫瘍血管が増加することが明らかになった。一方、親株である SAS 由来腫瘍においては腫瘍血管の形態変化は認めなかった。このことは、Everolimus に対する腫瘍血管内皮の感受性が異なることを示唆している。

第三に、Everolimus を経口投与し X 線分割照射を併用した場合、SAS-R 由来腫瘍の腫瘍体積は、Everolimus 単独群や放射線単独群と比較して有意に減少した。一方、SAS 由来腫瘍においては Everolimus や放射線単独群、Everolimus および放射線併用群において同程度の腫瘍増殖抑制効果を認めた。

第四に、Everolimus を経口投与し X 線分割照射を併用した場合、腫瘍内には血栓の形成像や血管の破綻像を多数認め、周囲の腫瘍細胞は壊死に陥っていることが明らかになった。

第五に、Everolimus および X 線分割照射併用群において、腫瘍血管内皮細胞の組織学的変化を解析したところ、腫瘍血管内皮にアポトーシス像を多数認めた。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、学外研究者との交流が飛躍的に活性化に寄与した。また、本研究で明らかになった放射線や抗がん剤治療後の腫瘍血管の形態学的・機能的解析は、他の癌治療後の腫瘍内血管の組織学的評価や、移植再建分野における移植片とレシピエント側の血管吻合を可視化できるシステムとして、他の新しい研究にも応用可能であり、今後の発展が期待される。

[4] 成果資料

Cancer research に投稿予定