

## 臨床的放射線耐性肝がん細胞の細胞増殖制御における ErbB ファミリー/Met の機能解析

### [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：山本 文彦（東北薬科大学）  
齋藤 陽平（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）  
福本 基（東北大学加齢医学研究所）

研究費：物件費 20万円

### [2] 研究経過

（本研究の目的）

がん細胞は、放射線により細胞死が引き起こされるが、福本研でヒト肝がん細胞株 HepG2 から放射線耐性細胞 HepG2-8960-R が樹立された。ヒト肝がん細胞株 HepG2 の放射線耐性株 HepG2-8960-R は、放射線耐性でありながら、高い DNA 合成能を有している。この放射線耐性肝がん細胞は放射線により死滅するどころか、かえって細胞増殖能が高くなり、肝がんが再発し急激に増大する可能性があると考えられた。さらに HepG2-8960-R において、放射線耐性獲得と共に ErbB ファミリーの発現量の低下が認められたことは、これらをターゲットとした抗がん剤治療の効果が減弱する可能性がある。そこで、放射線耐性肝がん細胞の細胞増殖機構を解明し、放射線治療効果を高める方法の開発することを目標とした。本研究において、この放射線耐性細胞株の細胞増殖の制御における ErbB ファミリー及び Met の役割に焦点をあて、肝がんに対する放射線治療効果を増大させる新たな方法の開発を目指している。

（本研究の概要）

まず、放射線耐性細胞の増殖因子応答性細胞増殖の機序を調べるため、HepG2 と HepG2-8960-R の EGF 誘導性 DNA 合成能と実際の細胞増殖の比較、EGF 非存在下における DNA 合成能の解析を行う。更に抗がん剤（抗 EGFR 抗体セツキシマブ）に対する感受性の違いを検証する。

肝細胞増殖因子 HGF 刺激による HepG2 と

HepG2-8960-R の細胞増殖応答を比較する。また、がんの細胞増殖能、細胞運動能に影響を与えるインテグリン及びカドヘリンの発現量の比較を行う。

（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

1. HepG2-8960-R は、親株である HepG2 と比べて、血清飢餓状態でも高い  $^3\text{H}$ -thymidine 取り込み能を有するが、EGF に対する応答性は低いことが確認された。更に、実際の細胞増殖数と  $^3\text{H}$ -thymidine 取り込み能は、一致しなかった。
2. 抗 EGFR 抗体（セツキシマブ）による増殖抑制効果は、HepG2-8960-R では全く見られなかったことから、HepG2-8960-R の細胞増殖は EGF 依存性が低いことが示唆された。
3. c-Met の発現量の結果と同様に、HepG2 と HepG2-8960-R の間に HGF（ $\sim 100\text{ng/mL}$ ）に対する応答性の差異は認められなかった。
4. HepG2-8960-R において、コラーゲン type I 上での細胞運動能の低下、 $\beta 1$  インテグリンのタンパク質発現の上昇と E-カドヘリンの mRNA の著しい低下を認めた。
5. ErbB family の mRNA の発現量を他の放射線耐性細胞と比較した結果、ErbB family の mRNA の発現量の低下が認められなかったことから、放射線耐性と ErbB family の発現低下に相関がないことが示唆された。

（3-2）波及効果と発展性など

がん細胞は正常細胞に比べ細胞分裂が盛んで放射線感受性が高いので、がんに対する放射線療法が用いられている。しかし、放射線耐性がん細胞の出現は放射線療法の限界を示すものである。今回の研究成果は放射線耐性がん細胞の細胞増殖能獲得とその性質を理解する上で重要な知見であり、放射線耐性がん細胞の増殖を抑制することができる治療法を確立できることが期待される。

#### [4] 成果資料

##### (1) 論文

Effect of aging on norepinephrine-related proliferative response in primary cultured periportal and perivenous hepatocytes.

Am. J. Physiol. 303(7), G861-9 (2012)

##### (2) 学会発表

放射線耐性肝がん細胞の細胞増殖能

小林 智徳<sup>a</sup>, 齋藤 陽平<sup>a</sup>, 岸田 彰<sup>a</sup>, 工藤 千春<sup>a</sup>,  
桑原 義和<sup>b</sup>, 福本 基<sup>b</sup>, 福本 学<sup>b</sup>, 山本 由美<sup>a</sup>, 山  
本文彦<sup>a</sup>, 大久保 恭仁<sup>a</sup>

東北薬科大学<sup>a</sup> 東北大加齢研<sup>b</sup>

第55回日本放射線影響学会, 仙台, 2012年9月

E G F 応答性細胞増殖に及ぼす電離放射線及び加齢  
の影響

小林 智徳<sup>a</sup>, 齋藤 陽平<sup>a</sup>, 桑原 義和<sup>b</sup>, 福本 基<sup>b</sup>,  
福本 学<sup>b</sup>, 山本 由美<sup>a</sup>, 山本文彦<sup>a</sup>, 大久保 恭仁<sup>a</sup>

東北薬科大学<sup>a</sup> 東北大加齢研<sup>b</sup>

第55回日本放射線影響学会, 仙台, 2012年9月