

癌の放射線耐性機構における低酸素シグナルの役割

○濱 進¹, 中村 伊吹¹, 吉田 茉以¹, 土谷 博之¹, 桑原 義和², 福本 学²,
小暮 健太郎¹(¹京都薬大,²東北大加齢医研)

【目的】腫瘍内には癌細胞の増殖に伴い低酸素領域が形成される。この低酸素領域の癌細胞は、酸素効果の低下により放射線照射に対して耐性を示すことが知られているが、その耐性機構については十分に明らかにされていない。これまでに放射線の単照射により、低酸素誘導因子(HIF)が増大することが報告されており、癌細胞の放射線耐性機構として、単に酸素効果の低下では説明できず、HIFなどの低酸素シグナルの関与する可能性が示唆されている。しかし、臨床における放射線耐性には、反復照射による細胞自身の特性変化と微小環境の変化により、複雑な耐性機構の関与が考えられるが、十分な検討がなされていないのが現状である。そこで、本研究では放射線の継続照射により作製した放射線耐性細胞を用いて、その耐性機構における低酸素シグナリングの関与について検討した。

【方法】ヒト肝癌細胞 HepG2 および放射線耐性細胞 HepG2-8960-R を正常酸素(21% O₂)または低酸素(1% O₂)下で培養し、細胞増殖能はWst-1アッセイにより評価した。また、各条件下における両細胞のHIF発現および活性評価は、Western blot法および免疫染色により行った。

【結果・考察】低酸素培養または正常酸素培養24時間後の両細胞のHIF発現および活性を評価した結果、両細胞において低酸素培養した場合のみHIF発現およびHIFの核内移行が確認されたが、細胞間に違いは認められなかった。また、各細胞の増殖能を比較した結果、HepG2細胞では低酸素培養により細胞増殖は低下したが、HepG2-8960-R細胞では低酸素培養12時間までの間において、正常酸素に比べて細胞増殖の増大が認められた。これらのことから、耐性細胞の増殖に低酸素培養初期における低酸素シグナル変化の関与する可能性が考えられる。