

27H-am10S

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤による重粒子線感受性の増強は、H2AX のリン酸化の増加に起因しない

○斎藤 克代^{1,2,3}, 舟山 知夫^{1,3}, 横田 裕一郎³, 小林 泰彦^{1,3}, 村上 孝^{2,4} (¹群馬大院医, ²高崎健康福祉大薬, ³量研機構量子ビーム, ⁴埼玉医大)

【背景】難治性がんでは、ヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC : Histone Deacetylase) が強発現し、ヒストンは低アセチル化状態にある。この低アセチル化状態を是正しうる HDAC 阻害剤は、抗腫瘍薬として有用性が高まっている。一方で重粒子線は、線エネルギー付与 (LET : Linear Energy Transfer) が大きいために、低 LET 放射線と比べて細胞致死効果が高い。また線量集中性も優れており、がん病巣のみをピンポイントで狙うことができる。本研究では、難治性がんに対するより効果的な治療法を開発するために、HDAC 阻害剤と重粒子線の併用効果を検討した。

【実験】悪性黒色腫細胞株 B16F10 を HDAC 阻害剤で事前処理し、重粒子線を照射した。9(±1)日後にコロニーを計数し、コロニー形成能を調べた。アポトーシスは、照射 24 時間後にフローサイトメトリーにより解析した。細胞周期は、照射 24 時間後まで経時的に解析した。H2AX のリン酸化は、照射直後にウエスタンブロッティングにより評価した。比較のために、ガンマ線でも同様の実験を行った。

【結果と考察】HDAC 阻害剤と重粒子線の併用により、アポトーシスは増加し、コロニー形成能の抑制は促進された。細胞周期においては、HDAC 阻害剤は G0/G1 期停止を誘導し、重粒子線は G2/M 期停止を誘導した。これらの結果より、HDAC 阻害剤は B16F10 を放射線感受性の高い G1 期で停止させることにより重粒子線増感効果を示すことが示唆された。また、HDAC 阻害剤による増感効果はガンマ線よりも重粒子線との併用においてのほうが大きかった。しかし興味深いことに、DNA 損傷の引き金となる H2AX のリン酸化は、重粒子線よりもガンマ線との併用において増加していた。これらの結果から、HDAC 阻害剤による放射線増感効果は H2AX のリン酸化の増加に起因しないことが示唆された。