

新たな放射線感受性物質に関する研究

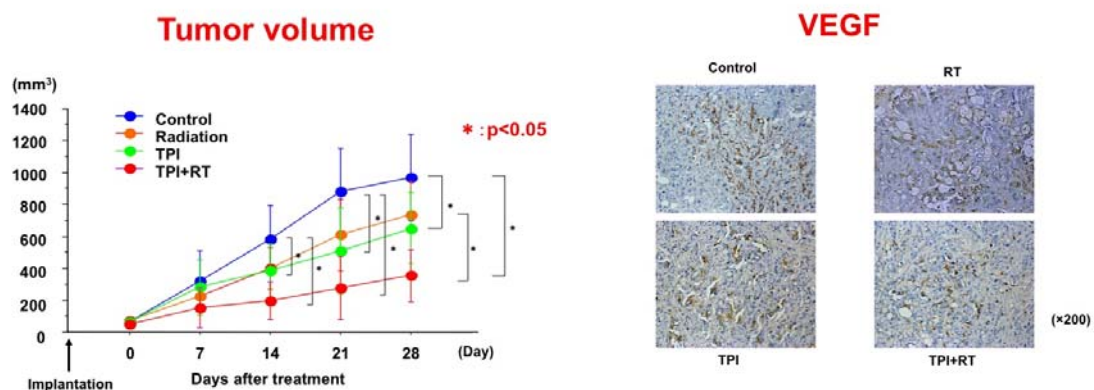
1. はじめに

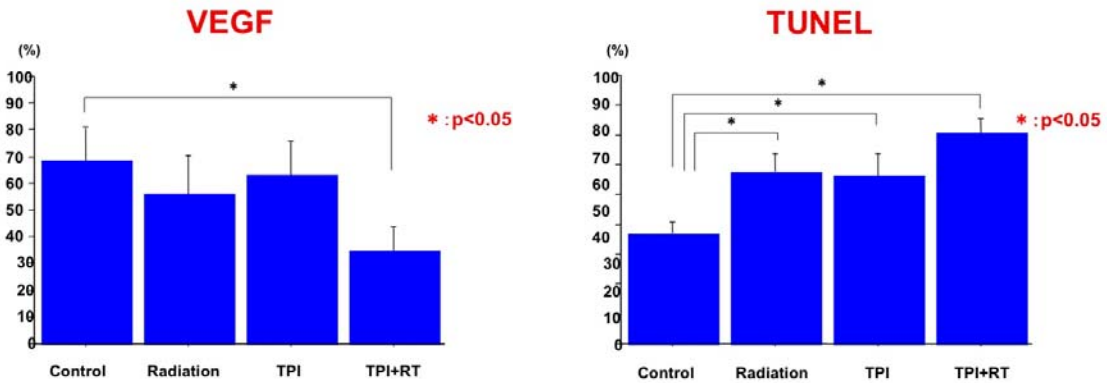
消化器癌に対する集学的治療の一環として放射線療法は重要であり、我々は先駆的に進行下部直腸癌、進行膵癌に対して術前放射線化学療法を行ってきたが、その感受性が問題となっている。低酸素応答シグナル伝達阻害物質として、S-1 に含まれる DPD 阻害剤 Gimeracil や 5-FU 耐性に対する新規代謝拮抗剤の TAS-102 に含まれる Thymidine Phosphorylase Inhibitor (TPI)、シソ科ヤマハッカ属植物ラブドシア (冬凌草) に含まれる Oridonin などに注目し、新たな増感剤の evidence の確立を目指す。

2. 研究成果

1) TPI (Thymidine phosphorylase inhibitor) について

In vivo では TPI+RT (放射線) 群は RT 単独群と比して有意に腫瘍増殖を抑制し、TPI の抗腫瘍効果を確認するとともに下痢や体重減少などの有害事象は認めなかった。TPI+ RT 群は無治療群と比して VEGF、TGF β 、Rad 51 mRNAs の発現が有意に抑制されていることを確認したが、HIF-1 α 、Angiopoietin 1、CD44 の血管新生に関与する mRNA の発現に有意差は認めなかった。さらに、TPI+ RT 群は無治療群、TPI 単独群、RT 単独群と比して抗 VEGF 抗体、抗 CD34 抗体による免疫染色でタンパク発現が有意に抑制され、また、TUNEL 染色陽性細胞の発現が有意に増加していた。TPI は血管新生阻害作用だけでなく DNA 修復を阻害してアポトーシスによって放射線の効果を増強させることを確認した。

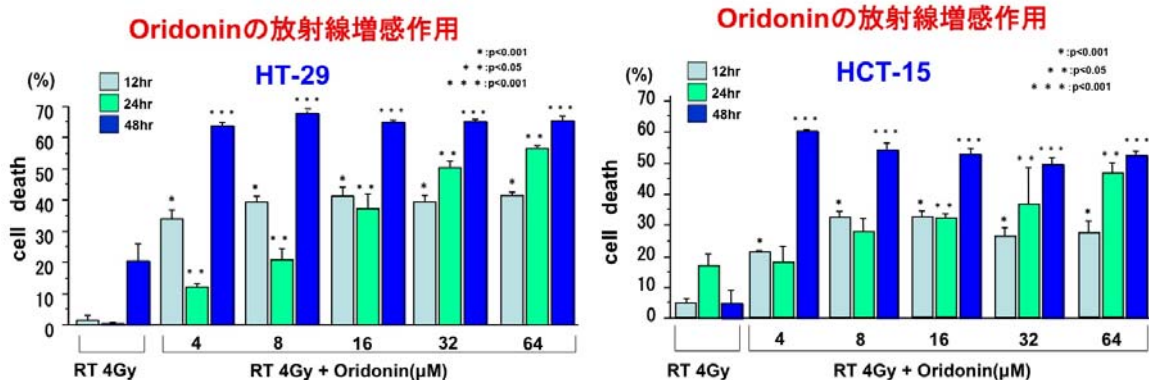




2) Oridonin について

In vitro では放射線併用により細胞増殖抑制効果が増大することを確認した。作用に関しては放射線との併用で Oridonin による autophagy 効果は消失し、むしろ apoptosis の効果が強くなり、血管新生阻害に関しては HIF1 α の発現を抑制することを確認した。

In vivo では放射線との併用で Xenograft の体積は RT 単独に比べ有意に抑制され、その抗腫瘍効果は autophagy の増大でなく、apoptosis によることを確認した。メカニズムに関しては、Oridonin が HIF1 α 、VEGF、Ang-2 mRNA を抑制することを確認し、免疫染色で Ki-67 細胞が減少すること、Micro vessel density を低下させることを確認した。



3. まとめ

TPI、Oridonin ともに血管新生阻害作用、放射線増感作用を有することを確認した。今後はメカニズムについてさらなる検討を行う予定である。