
演題名 放射線抵抗性を獲得したトリプルネガティブ乳がんの放射線耐性機序の解明

演者氏名 津田 朱琳

所属先 大阪大学 大学院 医学系研究科 放射線治療学教室

津田 朱琳¹, 勝木 翔平², 立川 章太郎¹, 玉利 慶介¹, 皆巳 和賢², 武中 渉², 奥内 絢香², 村上 智哉¹, 小泉 雅彦^{1,2,3}, 高橋 豊², 小川 和彦¹

*所属 1：大阪大学 大学院 医学系研究科 放射線治療学教室

*所属 2：大阪大学 大学院 医学系研究科 保健学専攻

*所属 3：野崎徳洲会病院 放射線科

【背景】

乳がんは女性罹患率が第一位のがんであり、身近な疾患である。特に TNBC は他のサブタイプに比べて再発率や転移率が高く、予後不良な悪性度の高いがんとして知られている。中でも再発や転移を繰り返すような、根治が困難とされる放射線治療抵抗性の TNBC が存在する。このようながんを制御するための治療戦略には未だ検討の余地がある。本研究では、第一段階として TNBC の放射線抵抗性株 (Res) を樹立し、野生株 (WT) との特徴の違いを明らかにし、放射線耐性機序を解明することを目的とした。

【方法】

マウス TNBC 細胞株 (4T1) の WT を過去の先行研究に倣い、2 Gy を 30 回照射し、照射後の残存細胞のクローニングを行うことで Res を樹立した。コロニーアッセイにより、Res の放射線抵抗性を確認した。Res と WT に対して RNA シーケンスを実施し、GSEA (Gene Set Enrichment Analysis) を用いて解析、検討した。

【結果】

コロニーアッセイにより、Res は WT に比べ細胞生残率が 6 Gy で 2.0 倍 ($p < 0.0001$)、10 Gy で 2.0 倍 ($p = 0.0015$)、12 Gy で 2.9 倍 ($p < 0.0001$) となり、有意に放射線抵抗性であることが確認された。RNA シーケンスの結果、WT と比較して Res で増加、減少している遺伝子群が同定された。増加している遺伝子群には、「DNA 修復」に関連する遺伝子群 (Normalized Enrichment Score: 2.63) にて、相同組換え修復を促進する Rad52 (Fold Change: 1.32) が含まれていた。他には FC: 2.6 の *Ldhd* を含む「酸化的リン酸化」(NES: 3.21) や、FC: 6.8 の *Mgst1* を含む「活性酸素」(NES: 2.67) といったミトコンドリア代謝に関連する遺伝子群、DNA 損傷を感知しないまま進む細胞増殖機構に関する *CDK2 ap1* (FC: 2.1) や *PLK1* (FC: 1.2)、*RAD9* (FC: 2.6) の発現が有意に上昇していた。そのほか白血球の遊走能を高めるケモカインである *CCL5* (FC: 2.0) と、がんの浸潤を促進させるという観点で関連する *MMP9* (FC: 1.8) の発現も上昇していた。また減少している遺伝子群の上位には、アポトーシス、G2/M チェックポイント、上皮間葉転換、p53 経路が含まれていた。

【結論】

4T1-WT に放射線を繰り返し照射することで樹立した Res は、WT と比較して、遺伝子変化が生じていることが示唆された。今後、どの遺伝子変化が放射線抵抗性に寄与しているかも含めて、各遺伝子の役割について検討する。