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に対する細胞周期制御に着目した放射線耐性克服の検討

演者氏名　津田 朱琳
所属先　大阪大学大学院 医学系研究科 保健学専攻 放射線治療生物学研究室

津田 朱琳[1],勝木 翔平[1],立川 章太郎[2],玉利 慶介[2],皆巳 和賢[1],武中 渉[1],奥内 絢香[1],進藤日向[1],小泉 雅彦[3], 小川 和彦[2],高橋 豊[1]

*所属 1：大阪大学大学院 医学系研究科 保健学専攻 放射線治療生物学研究室
*所属 2 ：大阪大学大学院 医学系研究科 放射線治療学教室
*所属 3：野崎徳洲会病院　放射線科

【背景】
トリプルネガティブ乳癌は再発、転移が多いサブタイプであり、放射線治療が重要な役割を果たす。しかし、放射線治療後に再発をきたすような TNBC も一定数存在し、このような放射線抵抗性 TNBC に対する有効な治療は確立されていない。私たちは、放射線を繰り返し照射し、生き残った細胞に対してクローニングを行うことで、放射線治療後の再発腫瘍を模した細胞株（Res）を独自に樹立した。この細胞株がアポトーシス耐性を介した放射線抵抗性を示すことを明らかにしてきた。本研究では特に細胞周期に着目し、放射線耐性機序とその解除法を検討した。
【方法】
RNA-seq により、マウス TNBC 細胞株野生株（WT）と再発株（Res）の特性を比較した。細胞周期はフローサイトメトリー、タンパク発現はウェスタンブロット（WB）で評価した。
【結果】
RNA-seq 及び WB にて、WT と比較して Res で DNA 複製を担う POLD1 が増加した。Res で減少している遺伝子群の上位には G2/M チェックポイントや有糸分裂が含まれ、Res では DNA 複製と修復亢進、分裂低下が同時に生じている可能性が示唆された。また Res は WT に比べて G1 期が 12%増加、S 期が 24%増加、G2/M 期が 45%減少（全て $p<0.001$）し、この細胞周期の偏りが放射線耐性に寄与する可能性が示唆された。次に POLD1 抑制作用の報告のあるレスベラトロール（RSV）併用時のコロニーアッセイにおいて、12 Gy 照射時に対照群より RSV 添加群にて WT で 61%減少、Res で 89%生存率が減少した。また Res0 Gy に比べて 8 Gy 照射と RSV 併用時に G1 期が 41%増加、S 期が 20%減少、G2 期が 13%減少（全て $p<0.05$）し、4N を超える高 DNA 含量を示唆する細胞の増加がみられた。
【結論】
放射線治療後に再発した TNBC の放射線抵抗性 TNBC は、G2/M および有糸分裂関連遺伝子の低下を伴う細胞周期異常を示した。RSV は Res において放射線との併用で DNA 複製と有糸分裂異常を介し、WT より強い殺細胞効果を示すことが示唆された。RSV が放射線抵抗性 TNBC を克服する新たな治療戦略となる可能性が考えられる。