

化学放射線療法における定位放射線治療を想定した
1 回高線量照射によるがん細胞の機能変化
佐藤 翔

要 旨

現在のがん治療では、放射線療法と化学療法を組み合わせた化学放射線療法が頻用されている。化学放射線療法で使用される放射線療法において、1 回 7~18 Gy 程度の高線量放射線を短期間で集中的に照射する定位放射線治療が、近年様々ながんの治療に利用されている。また、化学放射線療法に使われる化学療法薬剤として、抗がん剤の 1 種である methotrexate (MTX) が用いられている。放射線照射後のがん培養細胞において、抗がん剤の細胞外排出に関わる ATP-binding cassette (ABC) トランスポーターの遺伝子発現量の増加が明らかとなっている。しかし、放射線照射後のがん細胞における抗がん剤の動態を明らかにするには、抗がん剤の細胞内取り込みに関与する solute carrier (SLC) トランスポーターの遺伝子発現量の変化も加えて検討することが重要であると考えた。本研究では、定位体幹部放射線治療 (SBRT) を想定して 1 回高線量 X 線照射を行った後のがん培養細胞における SLC および ABC トランスポーターの遺伝子発現量を測定することで、MTX の集積変化を明らかにした。

始めに、定位放射線治療を想定した 1 回 10 Gy の高線量 X 線照射と通常の分割照射に頻用されている 1 回 2 Gy の X 線照射を受けたがん細胞における生存率を測定した。ヒト由来がん細胞株には、定位放射線治療や MTX による化学療法が有用である肺腺がん細胞株 H441、PC-14 と子宮頸がん細胞株 HeLa を使用した。その結果、3 種類全てのがん細胞株において 1 回 2 Gy の X 線照射では生存率が低下せず、1 回 10 Gy の X 線照射では照射後 24 時間に生存率が有意に低下した。そこで、細胞機能に影響を与え得る 1 回 10 Gy の X 線照射を受けたがん細胞における ^3H -MTX の集積と SLC および ABC トランスポーターの遺伝子発現量を測定した。その結果、使用した 3 種類全てのがん細胞株において SLC トランスポーターの 1 種である organic anion-transporting polypeptide (OATP) 1B1/1B3/1B7 の遺伝子発現量の変化よりも ABC トランスポーターである multidrug resistance-associated protein (MRP) 1/2 の遺伝子発現量の増加が大きくなり、それに伴い ^3H -MTX の集積が低下する傾向にあった。

1回 10 Gy の高線量 X 線照射による $^3\text{H-MTX}$ 集積の減少が特に大きかった子宮頸がん細胞株 HeLa を大腿部に移植した担がんマウスを用い、腫瘍部分に限定して X 線を照射するために鉛遮蔽体を使用し、1回 10 Gy の高線量 X 線照射を行った。その結果、照射後 24 時間で腫瘍への $^3\text{H-MTX}$ 集積は低下したが、正常組織の $^3\text{H-MTX}$ 集積も有意に低下した。

以上の結果から、定位放射線治療を想定して 1 回高線量 X 線照射を行った後のがん細胞において、抗がん剤の細胞内取り込みに関与する SLC トランスポーターの発現量の変化に比べ、抗がん剤の排出に関わる ABC トランスポーターの遺伝子発現量増加の程度が大きく、*in-vitro* と *in-vivo* の両方で、X 線照射後のがん細胞への $^3\text{H-MTX}$ 集積が低下することが明らかとなった。