

論文内容の要旨

報告番号		氏名	仲川 洋介
Depression of <i>p53</i> -independent Akt survival signals in human oral cancer cells bearing mutated <i>p53</i> gene after exposure to high-LET radiation.			
<i>p53</i> 変異型ヒト口腔がん細胞における高 LET 放射線による <i>p53</i> 非依存 Akt 生存シグナルの抑制			

論文内容の要旨

*p53* の機能を失った細胞は、低線エネルギー付与 (LET) 放射線によるアポトーシス頻度が低いので、放射線抵抗性を示す。一方、高 LET 放射線 (重粒子線) は *p53* 遺伝子型に関係なくアポトーシスを高頻度引き起こし、放射線感受性をもたらすことが知られている。*p53* 非依存的アポトーシス誘導は、Caspase-8 よりも、むしろ Caspase-9 を経由して、最終的に Caspase-3 の活性を引き起こす。細胞の生死は、死シグナルのみならず生存シグナルとのバランスで決定される。

本論文は、「低 LET 放射線である X 線と高 LET 放射線である鉄線とを比較することにより、放射線照射後に誘導される生存シグナルに関わるタンパク質の細胞内蓄積量とその活性度合いを解析すること」を目的とした。また、「生存シグナル経路が制御する細胞周期の変動を解析すること」も目的とした。

*p53* 変異型保有ヒト歯肉扁平上皮がん細胞 (Ca9-22) を用い、X 線 (1.7KeV/ $\mu\text{m}$ ) および鉄線 (200KeV/ $\mu\text{m}$ ) を等線量の 2 Gy で照射し、照射後 1、2、3、6 時間にサンプルを回収した。その後、タンパク質を抽出した後、生存シグナル関連タンパク質の蓄積量およびそれらの活性の変動を、Western blot 法にて分析した。また、X 線および鉄線の等線量 2 Gy と等生存率の X 線 7 Gy を照射し、それぞれ照射した後 12、24 時間目にサンプルを回収し、メタノール固定後、フローサイトメリーにて細胞周期を分析した。

放射線照射によって、Akt-mTOR シグナル系に関連するタンパク質量およびそれらの活性は照射後 2-3 時間にいずれも減少していた。さらに、X 線の場合よりも鉄線を照射した場合の方が Akt、リン酸化 Akt、mTOR、リン酸化 mTOR、rpS6、リン酸化 rpS6、Survivin いずれの生存シグナルに関わるタンパク質の量および活性が効率的に減少していた。一方、細胞周期は X 線 2 Gy 照射した後 24 時間では、細胞周期の停止が認められなかったが、鉄線 2Gy および X 線 7 Gy 照射後では共に同様の経時的変化を示し、両者の場合とも照射後 24 時間には G2/M 期停止が観察された。

高 LET 放射線である鉄線が低 LET 放射線である X 線よりも効率の良い *p53* 非依存的アポトーシス誘導および細胞増殖を停止させるしくみは、Akt 生存シグナル経路を効率的に抑制するからであると考察された。

このことから重粒子線による *p53* 非依存的がん細胞致死と増殖抑制を引き起こすしくみを明らかにすることができ、このような基礎的研究からがん治療効果をさらに高めるための貢献ができることを期待する。