

論 文 内 容 の 要 旨

氏 名	前阪 郁賢
<p>題 名 5-Aminolevulinic Acid: A Novel Approach to Improving Radioresistance in Prostate Cancer.</p> <p>(和 訳) 5-アミノレブリン酸：前立腺癌の放射線抵抗性を改善する新しいアプローチ。</p> <p>前立腺癌に対する放射線治療後の再発要因の一つとして、癌細胞の放射線抵抗性の獲得が報告されている。放射線抵抗性を有する癌細胞は放射線感受性が低下しており、これが再発症例に対する救済放射線療法の治療成績を制限する重要な要因となっている。</p> <p>5-アミノレブリン酸 (5-ALA) は天然由来のアミノ酸であり、細胞内のミトコンドリアに取り込まれた後、プロトポルフィリン IX (PpIX) へと代謝される。PpIX は放射線照射によりミトコンドリア内で活性酸素種 (ROS) を産生し、ミトコンドリアを介した細胞死を誘導することが知られており、これが 5-ALA の放射線増感作用の基盤であるとされている。</p> <p>本研究では、ヒト前立腺癌細胞株 (PC-3 および DU145) およびマウス前立腺癌細胞株 (Myc-CaP) に対して繰り返し放射線を照射することで、放射線抵抗性前立腺癌細胞株を樹立し、これらに対する 5-ALA の放射線増感効果を検討した。</p> <p>作成した放射線抵抗性前立腺癌細胞は、いずれも親株と比較して放射線感受性の低下を示したが、5-ALA を併用することで放射線感受性の改善が認められた。詳細な解析の結果、5-ALA 併用群では放射線照射単独群と比較してミトコンドリア ROS の増加およびアポトーシスの亢進が確認された。マウスを用いた同種移植モデルにおいても、同様の結果が得られた。</p> <p>しかし、放射線抵抗性前立腺癌細胞における 5-ALA の放射線増感効果は、親株に比べて減弱していた。その原因として、PpIX を細胞外に排出する薬物トランスポーター ABCG2 の発現が放射線抵抗性細胞で亢進していることが示唆された。実際に、siRNA を用いて ABCG2 をノックダウンしたところ、ミトコンドリア内の PpIX の蓄積が増加し、5-ALA の放射線増感効果の改善を認めた。さらに、ヒトの前立腺癌の組織検体を用いて放射線治療前と再発後の変化を免疫染色により比較した結果、再発後において ABCG2 の発現が有意に亢進していることが明らかとなった。</p> <p>以上の結果から、放射線治療後に再発した前立腺癌に対する救済放射線療法における 5-ALA の補助的有用性が示されるとともに、ABCG2 が放射線抵抗性克服に向けた新たな治療標的となりうる可能性が示唆された。</p>	