

## 25 低酸素性腫瘍における放射線誘発致死ゲノム損傷の解析

井出 博

腫瘍に含まれる低酸素性細胞は、放射線感受性が低く治療効果を下げる要因となっている。放射線の致死効果は、照射された細胞のゲノム損傷に由来し、主要な致死損傷は DNA 二本鎖切断 (DSB) であると考えられている。DSB 生成には酸素濃度依存性があり、低酸素下では生成量が減少することが知られている。我々は、これまでの研究で、放射線が DSB に加え、致死性の高い DNA-タンパク質クロスリンク (DPC) 損傷を誘発することを明らかにした。したがって、低酸素性細胞の放射線照射では、DSB に加え、DPC が致死に関わっている可能性がある。本研究では、DPC と DSB の細胞致死における役割を明らかにするため、マウス腫瘍を X 線照射し、DPC と DSB の生成量と修復動態を解析した。その結果、X 線照射により、低酸素腫瘍では常酸素腫瘍に比べ高い効率 (2.8 倍) で DPC が形成されること、さらに、DPC は DSB に比べ修復速度が遅く、長期にわたりゲノムに残留することが明らかとなった。このことから、低酸素腫瘍では、放射線誘発 DPC が DNA 複製や転写に影響を与える可能性が示唆された。また、線エネルギー付与 (LET) の高い炭素イオン線は低 LET の X 線に比べ、効率よく DPC を形成することが示された。

X 線照射した常酸素腫瘍 (Normoxic tumor) および低酸素腫瘍 (Hypoxic tumor) における DPC 生成 (左) と、DPC および DSB の修復動態 (右)

