

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	武 居 友 子
主 論 文 題 名 Downregulation of cytochrome c oxidase 1 induced radioresistance in esophageal squamous cell carcinoma (食道扁平上皮癌においてシトクロムCオキシダーゼ1の発現低下が放射線耐性を誘導する)				
(内容の要旨) トランスポゾンを用いた網羅的遺伝子解析法は、化学療法または放射線療法に対する耐性遺伝子を網羅的に解析する新しい方法である。トランスポゾンは遺伝子内をランダムに移動する遺伝子配列であり、サイトメガロウイルスプロモーターを導入したトランスポゾンを癌細胞に導入することで、ランダムに遺伝子が過剰発現または発現低下した細胞の作成が可能である。これらのトランスポゾン導入株に抗癌剤投与や放射線照射を行い、生存した細胞において過剰発現または発現低下している遺伝子を同定することで、耐性遺伝子の候補遺伝子を同定することが可能である。トランスポゾンを用いた網羅的解析法を応用し、食道扁平上皮癌における放射線耐性遺伝子の同定を行った。 11遺伝子が食道扁平上皮癌における放射線耐性候補遺伝子として同定され、同定された耐性候補遺伝子の一つである、シトクロムcオキシダーゼ1 (Cytochrome c oxidase 1 : MT-CO1) の発現低下による放射線耐性とその機序につき解明した。定量PCR法によるMT-CO1の発現は、親株を1として、MT-CO1発現低下株で0.12と、MT-CO1の有意な発現低下が確認された (P<0.001)。次にそれぞれの株に放射線を照射し、生存率を比較したところ、照射9日後の生存率は、MT-CO1発現低下株で28.7%、親株で10.5%と有意に生存率が高率であり、MT-CO1発現低下株の放射線耐性が証明された。 シトクロムc オキシダーゼとアポトーシスについてはすでに関連が報告されている。アポトーシス誘導刺激により、シトクロムc オキシダーゼが活性化され、それにより酸化されたシトクロムc がカスパーゼ経路を介してアポトーシスを誘導する。そのため、MT-CO1発現低下株と親株に放射線を照射後、シトクロムc オキシダーゼ活性とカスパーゼ3活性をそれぞれ測定したところ、いずれもMT-CO1発現低下株で有意に低いことが証明された。 トランスポゾンを用いた新規網羅的解析法を用いて、食道扁平上皮癌における放射線耐性候補遺伝子の同定に成功した。また、同定された遺伝子のうち、MT-CO1遺伝子の発現低下が放射線耐性と関連する事を証明し、放射線耐性の機序としてカスパーゼ経路を介したアポトーシスの阻害が示唆された。				