

Title	電子伝達系の阻害による放射線感受性増強に着目した新規膵がん治療の開発に関する研究
Sub Title	The development of novel pancreatic cancer therapies focusing on the enhancement of radiosensitivity by inhibition of the electron transfer system.
Author	澤田, 将史(Sawada, Masafumi) 深田, 淳一(Fukada, Junichi) 小池, 直義(Koike, Naoyoshi)
Publisher	
Publication year	2025
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2024.)
JaLC DOI	
Abstract	膵癌は放射線抵抗性の腫瘍であり、IMRTやIGRTといった物理的な高精度放射線治療を用いても局所制御は困難である。癌細胞では酸化的リン酸化よりも嫌氣的解糖系が亢進しているとされているが、近年がん細胞の治療抵抗性において酸化的リン酸化の寄与が明らかになってきている。それを阻害することで腫瘍内の低酸素の解消やATP産生低下によるDNA二重鎖切断からの回復の阻害などの機序により、放射線抵抗性も解除できる可能性があると考えた。 今回、colony formation法やspheroid formation法にて電子伝達系阻害による放射線増感効果を検討したが、明らかな増感効果を示すことはできなかった。 Pancreatic cancer is a radioresistant tumour and local control is difficult even with physical high-precision radiotherapy such as IMRT and IGRT. Anaerobic glycolysis is considered to be more enhanced than oxidative phosphorylation in cancer cells, but the contribution of oxidative phosphorylation in cancer cell resistance to therapy has recently become apparent. Inhibition of oxidative phosphorylation could potentially lift radioresistance through mechanisms such as resolution of hypoxia in tumours and inhibition of recovery from DNA double-strand breaks due to reduced ATP production. In the present study, the radiosensitising effect of electron-transfer system inhibition was investigated using the colony formation and spheroid formation methods, but no clear sensitising effect could be demonstrated.
Notes	研究種目：基盤研究 (C) (一般) 研究期間：2022～2024 課題番号：22K07704 研究分野：放射線治療
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_22K07704seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

令和 7 年 6 月 11 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2022～2024

課題番号：22K07704

研究課題名（和文）電子伝達系の阻害による放射線感受性増強に着目した新規膵がん治療の開発に関する研究

研究課題名（英文）The development of novel pancreatic cancer therapies focusing on the enhancement of radiosensitivity by inhibition of the electron transfer system.

研究代表者

澤田 将史 (SAWADA, Masafumi)

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・助教

研究者番号：10824948

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：膵癌は放射線抵抗性の腫瘍であり、IMRTやIGRTといった物理的な高精度放射線治療を用いても局所制御は困難である。癌細胞では酸化的リン酸化よりも嫌氣的解糖系が亢進しているとされているが、近年がん細胞の治療抵抗性において酸化的リン酸化の寄与が明らかになってきている。それを阻害することで腫瘍内の低酸素の解消やATP産生低下によるDNA二重鎖切断からの回復の阻害などの機序により、放射線抵抗性も解除できる可能性があると考えた。今回、colony formation法やspheroid formation法にて電子伝達系阻害による放射線増感効果を検討したが、明らかな増感効果を示すことはできなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

電子伝達系の阻害剤による放射線増感効果は明らかではなかったが、ミトコンドリアの脱共役剤であるCarbonyl cyanide 3-chlorophenylhydrazone (CCCP)の放射線増感効果が示唆された。CCCPは電子伝達系を阻害することなく酸化的リン酸化によるATPの合成を阻害する作用がある。CCCPは毒性が強くただちに臨床利用につなげることは困難と思われるが、その放射線増感作用の機序を解明することで新たな膵癌治療の開発につながる可能性があると考えた。

研究成果の概要（英文）：Pancreatic cancer is a radioresistant tumour and local control is difficult even with physical high-precision radiotherapy such as IMRT and IGRT. Anaerobic glycolysis is considered to be more enhanced than oxidative phosphorylation in cancer cells, but the contribution of oxidative phosphorylation in cancer cell resistance to therapy has recently become apparent. Inhibition of oxidative phosphorylation could potentially lift radioresistance through mechanisms such as resolution of hypoxia in tumours and inhibition of recovery from DNA double-strand breaks due to reduced ATP production. In the present study, the radiosensitising effect of electron-transfer system inhibition was investigated using the colony formation and spheroid formation methods, but no clear sensitising effect could be demonstrated.

研究分野：放射線治療

キーワード：放射線治療 膵癌 電子伝達系

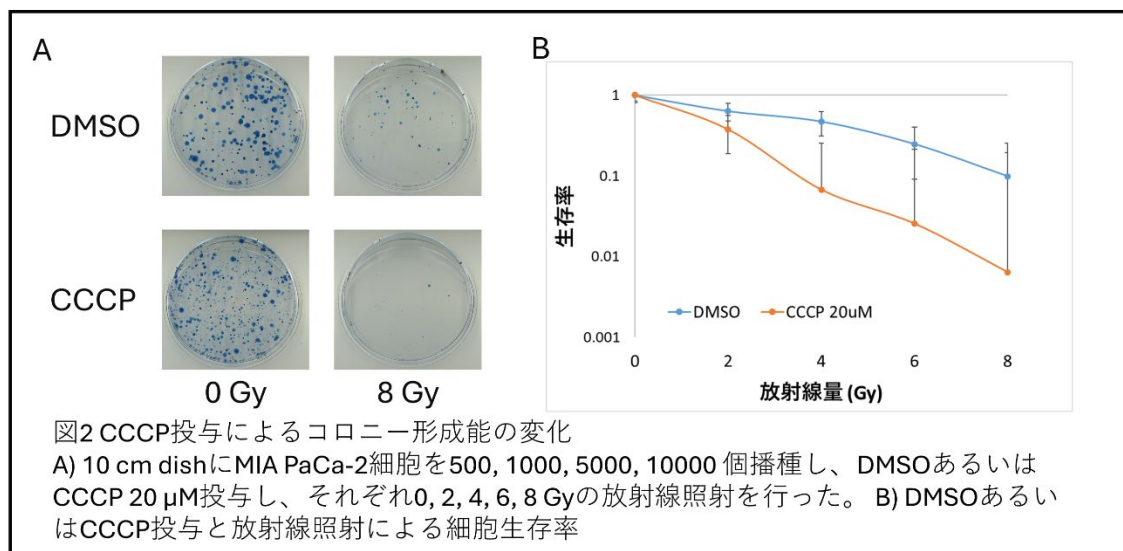
膵がん組織の低栄養・低酸素状態を再現するため、MIA PaCa-2, HPAF-II 細胞にて sphere を形成し、DMSO あるいは電子伝達系の阻害剤 (Metformin, Lonidamine, Atovaquone,

hydrocortisone, oligomycin) の投与、その後放射線照射 0Gy、30Gy、50Gy を行った。細胞死を検出するため PropidiumIodide (PI) にて染色し、観察した。照射の有無によって PI の染色や sphere のサイズは変わらず、sphere 形成下での電子伝達系阻害による放射線増感効果は明らかではないと思われた。

(3) CCCP の投与により放射線増感効果を得られるか検証する。

これまで電子伝達系の阻害剤による放射線増感効果を検証してきたが、増感効果は明らかにしなかった。そこでミトコンドリアの脱共役剤である CCCP の放射線増感効果を検証した。

MIA PaCa-2 細胞腫において DMSO あるいは CCCP 20 μ M を投与、また放射線照射 0Gy, 2Gy, 4Gy, 8Gy を行い、colony formation 法にて細胞の生存率を測定した。対象と比較し、CCCP 投与にて高線量投与するほど細胞生存率が相乗的に低下しており、CCCP の放射線増感効果が示唆された。(図 2)



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

—

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	深田 淳一 (FUKADA Junichi) (50338159)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師 (32612)	
	小池 直義 (KOIKE Naoyoshi) (60464913)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・特任講師 (32612)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------