北海道大学
HOKKAIDO UNIVERSITY

神経膠芽腫の放射線治療抵抗性のメカニズムを発見

～放射線耐性を克服する新たな分子標的放射線治療法の開発に期待～

ポイント

・細胞内小胞の分泌経路を制御する Rab27b の発現が放射線刺激により亢進されることを発見。
・パラクライン効果を介した新たな放射線治療抵抗性のメカニズムを解明。
・放射線治療効果向上のための分子標的薬開発への進展に期待。

概要

北海道大学大学院医学研究院の小野寺康仁講師，南ジンミン講師（同大学院医理工学院分子・細胞動態計測分野担当）らの研究グループは，神経膠芽腫*1 の放射線治療抵抗性*2 に関与する新たな分子メカニズムを明らかにしました。

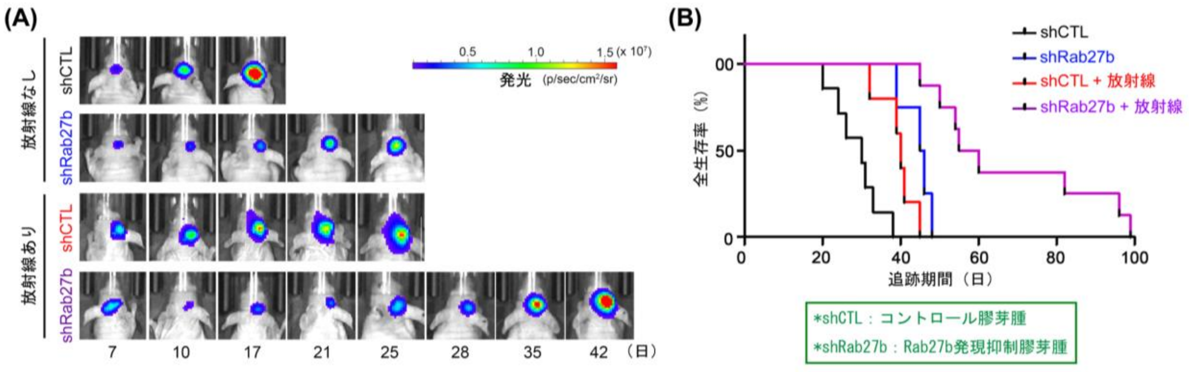
膠芽腫は悪性度が高いグレード IV の悪性腫瘍で，予後（治療後の見通し）はよくありません。膠芽腫の治療には放射線療法が用いられますが，がん細胞の放射線治療抵抗性を一因とする治療後の再発が問題となっています。そのため，治療効果のさらなる向上には膠芽腫の放射線治療抵抗性のメカニズムの理解が必要不可欠です。

研究グループは，膠芽腫細胞の放射線照射に伴う遺伝子発現変動の解析を行いました。細胞内小胞輸送*3 を制御する Rab ファミリー低分子量 G タンパク質*4 遺伝子に着目して比較解析をおこなったところ，分泌経路に関与する Rab27b の発現が放射線照射によって特異的に亢進することを発見しました。また，このとき増殖因子の一つであるエピレギュリンの発現が，Rab27b と共に亢進して放射線治療抵抗性を促進することや，これらの遺伝子の発現亢進が患者の予後不良と相関していることを明らかにしました。さらに，放射線照射による膠芽腫からのエピレギュリンの分泌は，パラクライン効果*5 によって周辺のがん細胞の増殖を促進することを見出しました。

これらの結果は，放射線照射後にがん細胞から分泌が促進される因子が放射線治療抵抗性において重要な役割を果たしていること，そのメカニズムに関与する Rab27b とエピレギュリンは有効な分子標的*6 になり得ることを示唆しています。本研究成果に基づき，放射線治療抵抗性に関与する Rab27b を介した分泌経路及び分泌物をより詳細に解析することで，放射線治療効果の向上に繋がるさらなる分子標的が得られることが期待されます。

本研究は，大学院医学研究院の白土博樹教授（センター長）・清水伸一教授（副センター長）が総括する医理工学グローバルセンターにおいて，米国スタンフォード大学 Quynh-Thu Le 教授・Amato Giaccia 教授との共同研究として実施されました。また，本研究は，北海道大学大学院医理工学院の研究教育の一環として行われました。

本研究成果は，2020 年 8 月 8 日（土）公開の Neuro-Oncology Advances 誌にオンライン掲載されました。



マウス脳への膠芽腫細胞の移植実験
Rab27b 発現抑制と放射線の組み合わせが膠芽腫の成長を抑制し（A），マウス生存期間を延長する（B）。

【背景】

神経膠芽腫は悪性度が非常に高く，標準治療として放射線療法が用いられていますが，未だに患者の予後がよくない悪性腫瘍です。放射線と抗がん剤の標準治療後，数年以内に再発する場合が多いですが，膠芽腫の放射線に対する抵抗性が高いことも，治療の経過がよくない原因の一つとして考えられています。現在の標準治療における放射線は，脳の耐容可能な限度に近い線量が用いられているため，使用総線量を増やさずに放射線治療の効率を上げるための基礎生物学的理解とアプローチが必要とされます。

これまでの研究により，がん細胞から分泌される分泌因子はがん細胞自身または周辺細胞に影響を与えることによって，放射線治療抵抗性において重要な役割を果たしていることがわかってきていますが，詳細なメカニズムに関しては明らかにされていませんでした。

研究グループは，放射線照射後のがん細胞において，細胞内小胞輸送を制御する分子と小胞輸送により分泌される分泌物の変化に着目し，膠芽腫の放射線治療抵抗性に関わるメカニズムを解析しました。

【研究手法】

膠芽腫の細胞株を用いて，放射線照射による Rab ファミリー低分子量 G タンパク質の遺伝子発現変動をマイクロアレイによって解析しました。タンパク質レベルの発現解析，細胞の免疫染色と共焦点レーザー顕微鏡による細胞内分子の観察，膠芽腫患者の遺伝子発現プロファイルの解析，細胞共培養などの実験系による解析を行いました。Rab27b の発現を抑制した細胞株を作成し，放射線治療抵抗性への効果，エピレギュリン発現，さらに周辺細胞への影響を検討しました。また，マウスモデルを用いて，脳腫瘍移植及び *in vivo* イメージング等の実験を行い，Rab27b が関与する放射線治療抵抗性のメカニズムを検証しました。

【研究成果】

膠芽腫細胞への放射線照射によって，Rab ファミリー遺伝子群のうち，Rab27b の遺伝子発現量が顕著に亢進していました。また，タンパク質レベルにおいても，非照射細胞に比べて，放射線を照射された細胞で Rab27b の発現亢進が確認されました。Rab27b の発現を抑制することによって，放射線照射後の細胞死が増加し，細胞増殖が抑制されたことから，放射線による治療の効果を高めることがわかりました。さらに，マウス脳への膠芽腫細胞の移植実験において，Rab27b の抑制と放射線照射を組み合わせることにより，脳腫瘍の成長が抑制されマウスの生存期間が延長しました。

性質が異なる複数の脳腫瘍細胞株を用いた解析では，悪性度が比較的低い脳腫瘍細胞株に比べて，悪性度の高い膠芽腫細胞株において Rab27b のタンパク質発現が高いことがわかりました。これらの細胞では細胞増殖因子であるエピレギュリンの発現も共に亢進しており，これらのタンパク質の発現量が放射線治療抵抗性と相関することが示唆されました。また，膠芽腫患者の遺伝子発現プロファイルを解析した結果，Rab27b-エピレギュリンの遺伝子発現の亢進は，膠芽腫患者の予後不良との相関が認められました。

2 種類の異なる脳腫瘍細胞株を用いた共培養実験系により，放射線照射後に膠芽腫から分泌されるエピレギュリンが周辺細胞の増殖に与える影響を解析しました。その結果，膠芽腫細胞が Rab27b を介して分泌するエピレギュリンは，悪性度が低い脳腫瘍細胞株の増殖を促進することがわかりました。これらのことから，膠芽腫への放射線照射後，Rab27b がエピレギュリンの発現及び分泌を制御することでパラクライン効果をもたらし，放射線に対する抵抗性を強化することが明らかとなりました。

【今後への期待】

放射線照射後の膠芽腫において，細胞内小胞の分泌経路に関与する Rab27b の発現亢進は，エピレギュリンのパラクライン効果を介して，放射線治療に対する抵抗性と周辺細胞の増殖を促すことが示唆されました。今後，Rab27b-エピレギュリン経路は，膠芽腫の放射線治療後の腫瘍の増殖を抑え，治療効果を向上させるための新たな標的となる可能性が期待できます。

論文情報

論文名	Rab27b contributes to radio resistance and exerts a paracrine effect via epiregulin in glioblastoma.（Rab27b はエピレギュリンを介したパラクライン効果を促進することによって神経膠芽腫の放射線治療抵抗性に関与する）
著者名	西岡蒼一郎[1,2]，呉　秉修[2]，矢ヶ部俊彰[3]，Amato J. Giaccia[4]，Quynh-Thu Le[4]，青山英史[5]，清水伸一[2,6]，白土博樹[2]，小野寺康仁[2,7]*，南ジンミン[2]*（[1]北海道大学大学院医理工学院分子・細胞動態計測分野，[2]北海道大学大学院医学研究院医理工学グローバルセンター，[3]北海道大学医学部医学科，[4]米国スタンフォード大学医学部放射線腫瘍学教室，[5]北海道大学大学院医学研究院放射線治療学教室，[6]北海道大学大学院医学研究院放射線医理工学教室，[7]北海道大学大学院医学研究院分子生物学教室）　＊責任著者
雑誌名	Neuro-Oncology Advances (脳腫瘍学の国際学術誌)
ＤＯＩ	10.1093/noajnl/vdaa091
公表日	2020 年 8 月 8 日（土）（オンライン公開）

お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院　講師　南ジンミン（なんじんみん）

ＴＥＬ　011-706-5076　ＦＡＸ　011-706-7005　メール　jinmini@med.hokudai.ac.jp

北海道大学大学院医学研究院　講師　小野寺康仁（おのでらやすひと）

ＴＥＬ　011-706-5045　ＦＡＸ　011-706-7865　メール　yonodera@med.hokudai.ac.jp

ＵＲＬ　https://gcb.med.hokudai.ac.jp/

配信元

北海道大学総務企画部広報課（〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目）

ＴＥＬ　011-706-2610　ＦＡＸ　011-706-2092　メール　kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

【用語解説】

＊1　神経膠芽腫 … グレード IV の悪性脳腫瘍。

＊2　放射線治療抵抗性 … がん細胞が放射線治療を受けても死に難くなること。

＊3　細胞内小胞輸送 … 膜からできる小さな袋（小胞）を介してタンパク質や脂質などの輸送や，細胞外へ分泌因子の放出を担う細胞内の機構。

＊4　Rab ファミリー低分子量 G タンパク質 … 低分子量 GTP 結合タンパク質のなかで最大のファミリーを形成し，小胞輸送を制御する分子。

＊5　パラクライン効果 … 細胞から分泌された増殖因子などの物質が，周辺細胞や組織に作用する効果。

＊6　分子標的 … がん細胞を効率良く攻撃するため，ターゲットにする分子。

【医理工学グローバルセンターと医理工学院について】

医理工学グローバルセンター：

北海道大学国際連携研究教育局（GI-CoRE）に 2014 年に設置された量子医理工学グローバルステーション（GSQ）の機能を継承し，2020 年 4 月から大学院医学研究院に医理工学グローバルセンター（GCB）が新たに設置されました。スタンフォード大学からのユニット誘致を活かし，世界で初めて開発した分子追跡陽子線治療装置などの実績や放射線分子生物基礎研究などを通して、国際共同研究と大学院医理工学院の研究教育活動も担っています。

大学院医理工学院：

分子追跡放射線治療に関する医学と量子理工学の産学連携研究をグローバルに展開し，さらにこれを放射線治療以外の生物・医理工系の異分野融合研究にも拡大し，世界トップを目指す国際的人材育成を行う目的で，2017 年に北海道大学に設置された大学院です。

(https://www.med.hokudai.ac.jp/bme/)

HOKKAIDO UNIVERSITY Faculty of Medicine

Hokkaido University GCB Global Center for Biomedical Science and Engineering

HOKKAIDO UNIVERSITY Graduate School of Biomedical Science and Engineering