

imatinib が開発され、BCR/ABL 陽性白血病に対して優れた臨床効果を示している。しかし、薬剤耐性の出現が大きな問題となっており、耐性機序の解明とその克服法の開発が緊急かつ重要な課題である。我々は imatinib 耐性細胞株 KCL22SR をクローニングし、a) BCR/ABL の下流に存在する情報伝達系の調節異常と耐性との関連、b) 低分子量 G 蛋白質 RhoA の耐性細胞における発現増強等を見いだした。RhoA は BCR/ABL と直接結合して活性化される情報伝達系関連分子であるため、imatinib 耐性獲得との関連は極めて興味深い。さらに Nrf2 転写因子が imatinib 耐性に関与しているという興味深い知見も得られている。本研究では、imatinib 耐性機序について RhoA との関連に着目してさらに理解を深めることを目的とした。また、新規の分子標的薬による imatinib 耐性解除の可能性について分子レベルで検討し、耐性機序の包括的な理解と新たな耐性克服法の開発を目指した。

## 結果・考察

1. 今回新たに imatinib 耐性株 K562/SR および KU812/SR をクローニングした。imatinib 耐性株における RhoA の発現を Western blot 法により解析したところ、特に KU812/SR で発現が著明に増強していることを見いだした。次に、imatinib 耐性株と親株における Rac1, Cdc42 等の低分子量 G 蛋白質 (G protein) 群とその下流にある分子群の発現について検討したが、明らかに発現量に差のある分子は見いだし得なかった。
2. 最近、Nrf2 転写因子の活性がへムによって調節されるという報告がなされた。KCL22 細胞にへミンを添加すると imatinib によるアポトーシス関連因子の誘導が阻害され、用量依存的に imatinib に対する耐性が増加した。この場合、1) Nrf2 による転写活性、2) Nrf2 によって発現が調節される  $\gamma$ -GCS および HO-1 の発現増強が観察され、siRNA による Nrf2 の発現抑制により、へミンによる imatinib 耐性増加が部分的に解除された。また、へム合成系の阻害薬サクシニルアセトン を KCL22/SR および KU812/SR に添加すると imatinib に対する感受性が部分的に回復した。従って、へムが Nrf2 活性を介して imatinib 感受性を調節しているものと思われる。
3. Faenetyltransferase 阻害薬 R115777 との併用により全ての imatinib 耐性細胞株において 1) 相乗的な細胞増殖抑制 2) アポトーシスの誘導および 3)  $G_0G_1$  期にある細胞比率の増加が認められた。しかし、細胞によりアポトーシス誘導の程度には差がみられたことから、それぞれの細胞による反応の多様性が示唆された。
4. Chk1 阻害薬 UCN-01 と imatinib の併用では  $G_0G_1$  期にある細胞比率の著明な増加を認める一方でアポトーシスの誘導は認められなかった。さらに何れの細胞株でも相乗的な増殖抑制効果は認められず、一部の細胞株ではむしろ拮抗的に作用した。従って、細胞周期を高度に抑制する低分子治療薬は imatinib の作用を阻害する可能性が示唆された。

## 頭頸部腫瘍に対する多分割照射の QOL 評価研究

放射線医学講座 柴山 千秋

放射線治療では一日一回照射が標準的分割照射とされているが、治療成績向上を目指し様々な照射法の工夫が行われてきた。治療開始後に腫瘍の増殖速度が治療前より急激に増加する“加速再増殖”が、いくつかの腫瘍で確認されている。これら腫瘍では加速再増殖が生じる以前に照射を終了することによって治療成績が向上するとされている。頭頸部扁平上皮癌は治療期間短縮が腫瘍制御に有用とされる代表的疾患である。我々は以前より頭頸部腫瘍には一日二回照射する加速多分割照射を行い、良好な治療成績を得てきた。しかしながら治療期間の短縮は照射中の正常組織の急性反応の増強を生じ、特に口腔、口唇、咽頭粘膜炎は必発である。急性反応は可逆的であるが、その消退まで患者の QOL が低下することは避けられない。本研究は放射線治療の中でも急性反応が強い多分割照射により患者の QOL がどのように変化するかを質問

票によりスコア化し評価することを目的とした。

質問票には我々も開発に関与した QOL-RTI (Radiation Therapy Instrument) 日本語版を用いた。質問票は全般的と頭頸部用モジュールに別れており、後者は頭頸部に特異的な症状に対応できるようになっている。全般的の質問票は24項目の全般的質問と点数としては集計しない包括的質問1項目より構成され、頭頸部用は14項目から成っている。すべての解答は0から10点迄の11段階評価で、全般的の最高点は合計240点、頭頸部用の最高点は合計140点となり、点が高い程 QOL は高いと評価される。放射線治療開始時と治療中は原則として週に一度調査を行い、治療後は数週間から2ヵ月間隔で調査し現在も継続中である。

2004年4月から2005年3月までに58名、合計469部の質問票が回収された。患者の年齢は26から84歳で中央値65歳。男性38例、女性20例であった。腫瘍の原発部位は喉頭23例、上咽頭3例、中咽頭4例、下咽頭5例、口腔19例、その他4例であった。照射目的別の内訳は根治39例、術後15例、術前3例、緩和1例であった。24例では化学療法の併用が行われた。

治療期間中のスコアの変化を平均値で見ると、全般的では治療開始時177、1週目171、二週目159、三週目148、四週目140であり、頭頸部用モジュールでは治療開始時106、1週目95、2週目77、3週目61、4週目58であった。2週目以降から頭頸部のスコアが下がり、それにつれて全般スコアも低下していた。更に治療目標が根治照射である39例のスコア平均値の変化は、全般的では治療開始時181、1週目174、二週目156、三週目144、四週目137であり、頭頸部用モジュールでは治療開始時106、1週目96、2週目77、3週目58、4週目57であった。特に QOL を低下させていた項目は、口や喉の痛み、嚥下、唾液分泌、味覚に関する項目であった。これらは照射野に含まれる喉頭・咽頭粘膜、唾液腺の有害事象によると考えられる。照射範囲と QOL の低下には相関があり、根治照射群の喉頭癌患者のスコア平均値は全般的では治療開始時192、1週目186、二週目176、三週目158、四週目167であり、頭頸部用モジュールでは治療開始時

111、1週目104、2週目92、3週目72、4週目73であった。一方で、上・中・下咽頭患者のスコア平均値は全般的では治療開始時175、1週目157、二週目130、三週目120、四週目109、頭頸部用モジュールでは治療開始時112、1週目88、2週目56、3週目34、4週目35であった。上・中・下咽頭患者では2週目以降に頭頸部粘膜炎症症状による嚥下困難と唾液腺障害により著しく QOL が低下した。

頭頸部多分割照射による患者の QOL 変化をスコア化し評価した。これにより、臨床的に経験されてきた患者の苦痛の程度・発現期間をより明確に把握・可能となった。今後は調査を継続し多分割照射の QOL に与える影響の経時的変化を評価していく。

#### ミトコンドリア異常症における細胞死分子機構とその抑制分子過程の解析：治療への応用

自治医科大学小児科

後藤 珠子, 森 雅人, 山形 崇倫  
桃井真里子

[目的] MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy and lactic acidosis with stroke like episodes) では難聴、知的障害などの慢性進行性の病態に加え、脳梗塞様発作などの反復性病態が、急性、または緩徐進行性の病像を形成する。多くの進行性神経疾患の病態に Caspase 依存性、または ER ストレス関連の細胞死が関与し、その中心的な役割をミトコンドリアが担っていることが解明されつつある。ミトコンドリア機能障害が本態である MELAS の病態に Caspase 依存性細胞死がどのように関与するかを、培養筋芽細胞およびリンパ芽球を用いて検討した。

また、治療薬には MELAS のいくつかの症状に有効と報告されているものがあるが、その作用については不明の点が多い。MELAS 治療薬の細胞死機構抑制の関与、細胞内 ATP 量への効果を検討し、MELAS 治療薬の異常細胞に対する効果を検討した。

[材料・方法] MELAS 患者よりインフォーム