

## Combining carbon-ion irradiation and PARP inhibitor, Olaparib efficiently kills BRCA1 mutated Triple-negative breast cancer cells

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-07-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 河西, 美貴 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.20780/00033285">https://doi.org/10.20780/00033285</a>

# 学位論文の要約

Combining carbon-ion irradiation and PARP inhibitor, Olaparib efficiently kills BRCA1 mutated Triple-negative breast cancer cells

(BRCA1 変異トリプルネガティブ乳がん細胞に対する、炭素イオン照射と PARP 阻害剤オラパリブの併用の有用性)

東京女子医科大学大学院  
内科系専攻放射線腫瘍学分野  
(指導：唐澤久美子教授) ㊞  
河西 美貴

Basic and Clinical Research の査読・受理済み、掲載予定

## 【目的】

トリプルネガティブ乳がん (TNBC) は予後不良であり、治療手段が限られている。PARP 阻害剤は BRCA 変異型の TNBC に対する有望な治療法の一つである。また、炭素イオン線治療は効果的に DNA 損傷を誘発することが知られ、がん放射線治療として増加しつつある。BRCA1 野生型 (MDA-MB-231) および BRCA1 変異型 (HCC1937) の TNBC 細胞株を用い、PARP 阻害剤オラパリブと炭素イオン線、または X 線の併用の有用性を検討した。

## 【対象および方法】

HCC1937 細胞に有効なオラパリブ濃度を特定し、この濃度のオラパリブを用いて X 線または炭素イオン照射時の MDA-MB-231 および HCC1937 の生存率を比較し、感受性の効果を検討した。また、 $\gamma$  H2AX (DSB マーカー) 陽性細胞の数と発現量を免疫組織化学的に測定し、X 線照射と炭素イオン照射を比較し、炭素イオン照射の方が  $\gamma$  H2AX 陽性細胞の数が多かった。さらにこれらの細胞における PARP 活性をポリ ADP-リボースポリマー (PARP 活性のマーカー) の免疫組織化学染色により観察し、その発現量の差を求めた。

## 【結 果】

25 nM のオラパリブ投与下で、X線照射した HCC1937 の放射線感受性が向上した。炭素イオン線照射では、より低用量である 5 nM オラパリブ投与により HCC1937 の放射線感受性の増加を認めた。BRCA1 変異を持たない MDA-MB-231 では、同様の効果は認められなかった。

また、免疫組織化学的解析の結果、X線照射と炭素イオン照射で同程度の  $\gamma$  H2AX 陽性 HCC1937 細胞が誘導されたが、PARP 活性がより上昇した炭素イオン照射 HCC1937 では、X線照射 HCC1937 と比較して  $\gamma$  H2AX 誘導レベルが高くなること が示された。

## 【考 察】

炭素イオン照射時の HCC937 の DSB 誘導量の増加は、DSB 修復経路を十分に活性化し、下流の PARP を活性化させると考えられる。その結果 PARP 阻害剤であるオラパリブの効果を高め、より低用量のオラパリブが炭素イオン照射による HCC1937 の細胞死において顕著な効果を発揮している可能性が示唆された。

## 【結 論】

本研究から、BRCA 変異型 TNBC である HCC1937 において、C-ion 照射は PARP を高発現させ、有意な DSB をもたらしことが実証された。したがって、PARP 阻害剤であるオラパリブは、BRCA 変異型 TNBC 治療、特に炭素イオン線治療のための放射線増感剤として有望な候補となると考える。