

2016年11月27日

日本放射線腫瘍学会第29回学術大会 シンポジウム6  
キュリー夫人生誕150周年記念シンポジウム

# 放射線研究から医学のパラダイムシフトへ

細谷 紀子

東京大学大学院医学系研究科  
疾患生命工学センター 放射線分子医学部門

# 医学を拓く放射線研究の始まり

1895年 X線の発見(レントゲン)

1896年 ウランの放射能の発見(ベクレル)

1898年 ポロニウムとラジウムの発見(キュリー夫妻)

→1896年 皮膚の発赤 脱毛作用

→1897年 有毛性母斑のX線治療

→1901年 モルモットのX線急性死

→1902年 ヒト皮膚がん

→1904年 ヒト白血球の減少

→1906年 ラジウムを用いた治療

生体影響

診断・治療

# それから、約120年・・・

## 診断技術の進歩

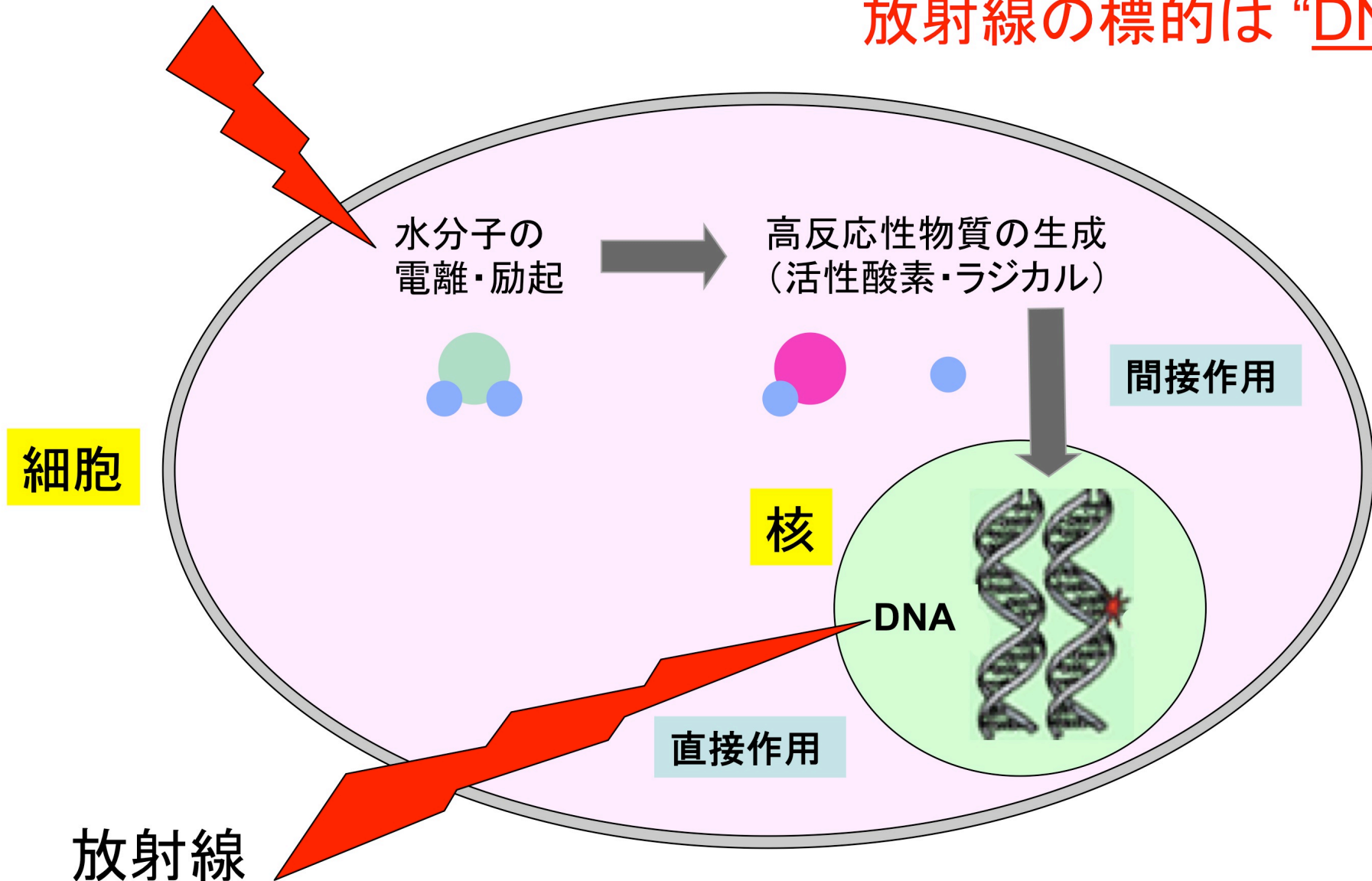
## 高精度放射線治療の発展

- 定位放射線治療
- 強度変調放射線治療
- 画像誘導放射線治療
- 四次元放射線治療
- 粒子線治療

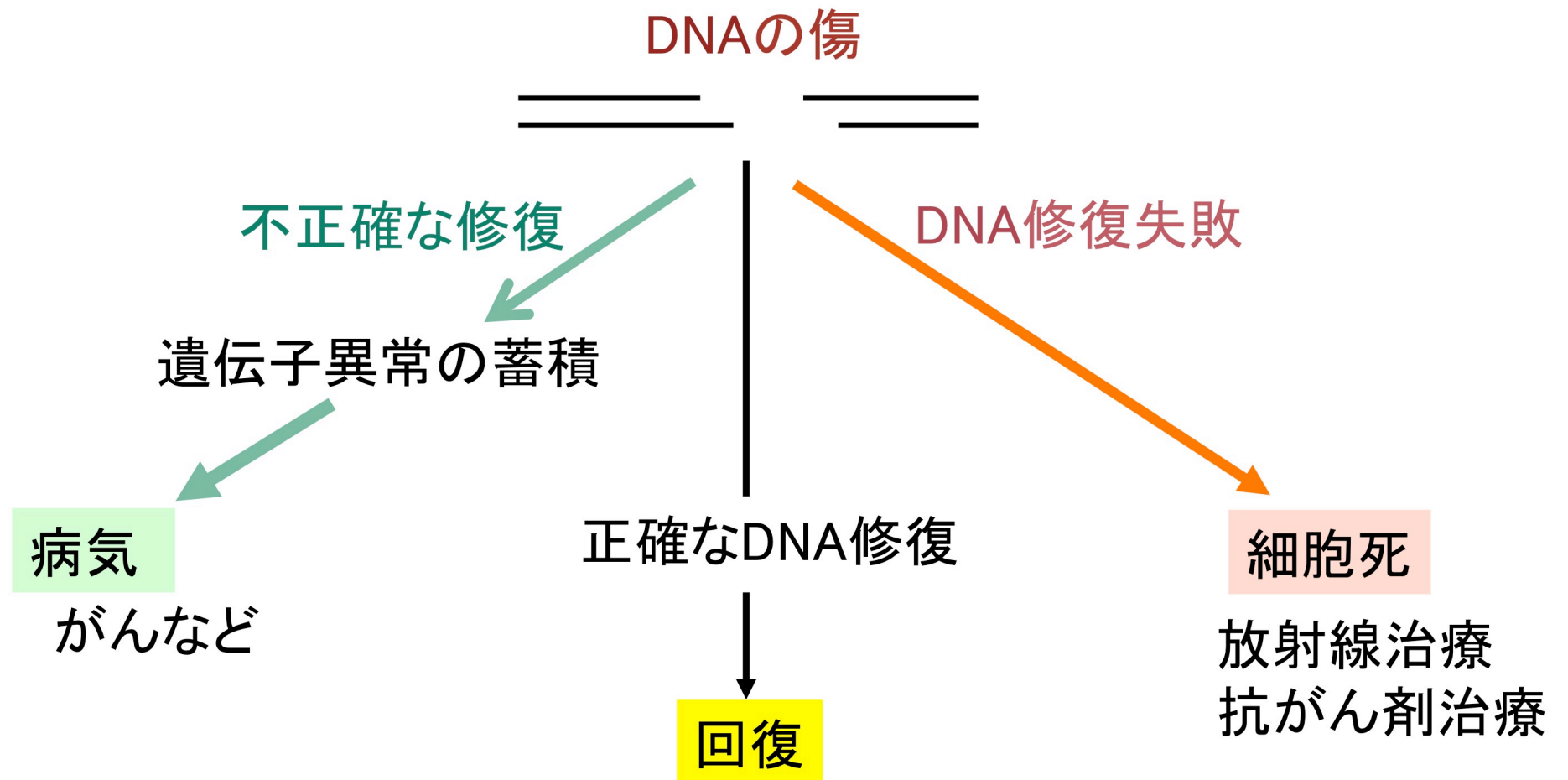
最新の分子生物学、がん生物学を取り込んだ  
**放射線生物学の発展**

# 放射線の生体作用

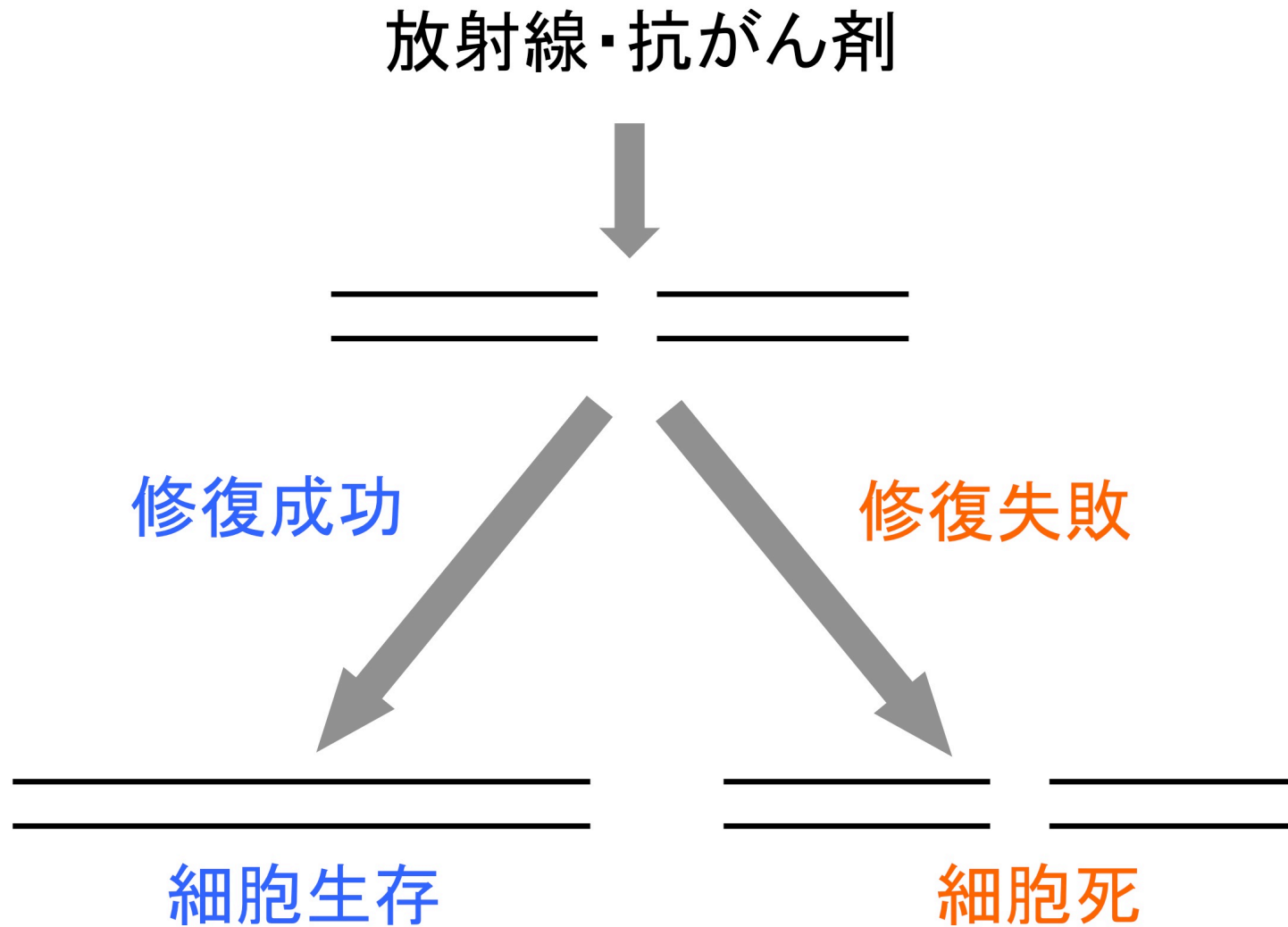
放射線の標的は“DNA”



# 細胞の運命を決定する”DNA損傷応答”



# 放射線治療や抗がん剤治療の成否を決定する鍵



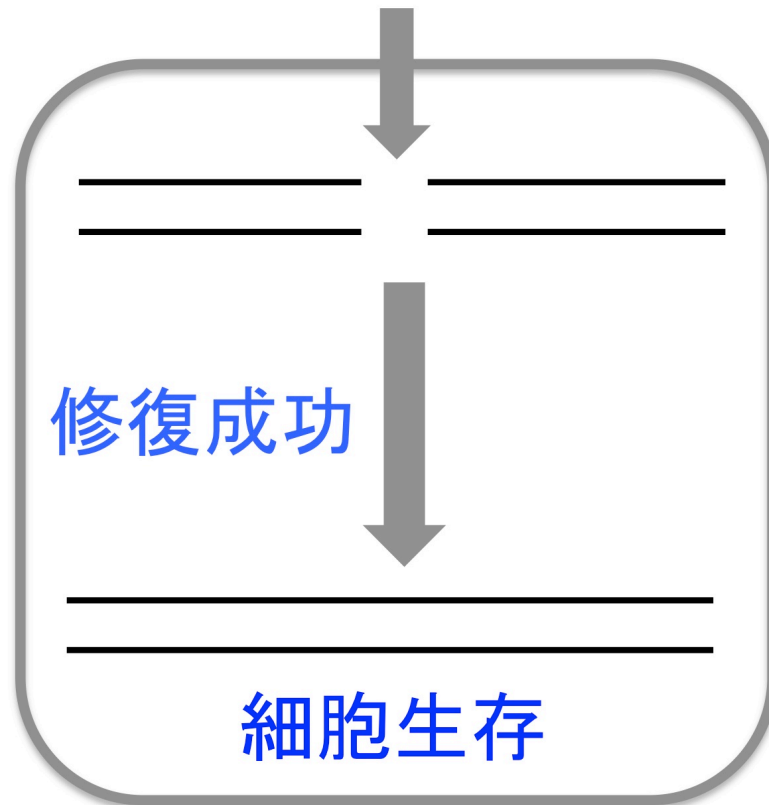
# 放射線治療の目標

いかに、正常細胞にダメージを与えずに  
がん細胞だけを選択的に損傷させるか？

# 治療の目標

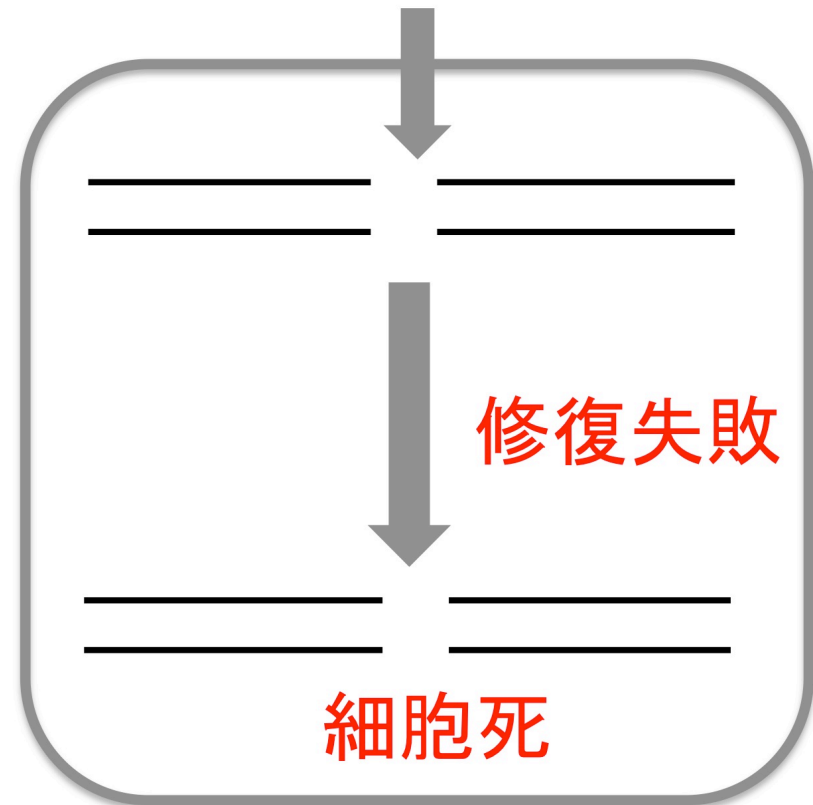
正常細胞

放射線・抗がん剤



がん細胞

放射線・抗がん剤



正常細胞とがん細胞のDNA修復能力の違いが大切

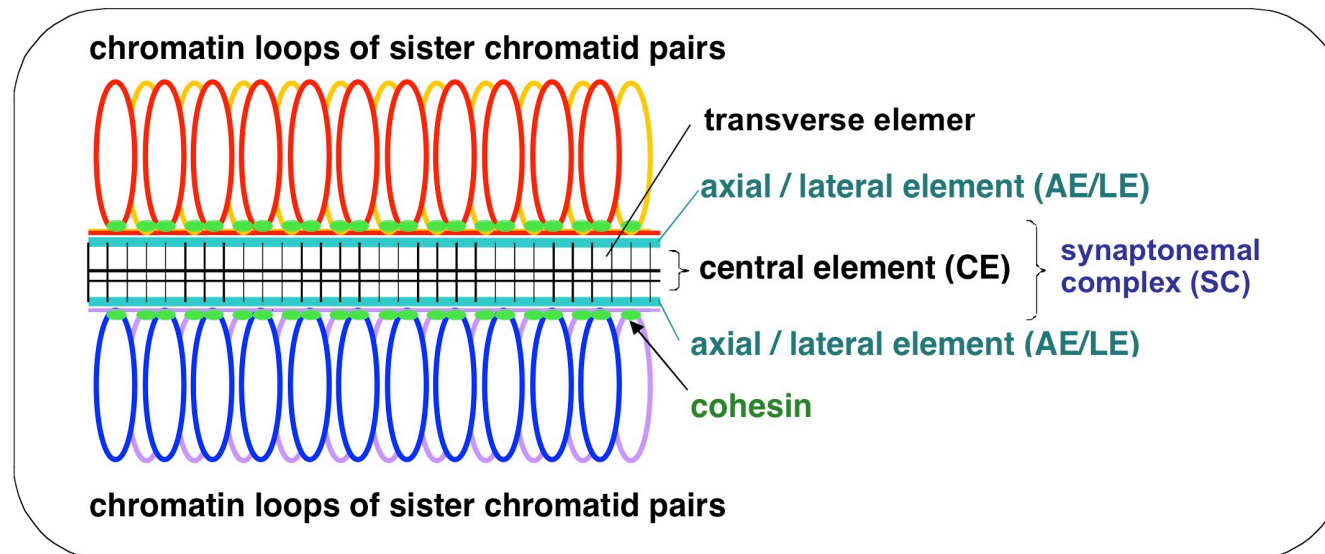


がんでは、DNA損傷応答のバランスが  
しばしば崩れている

そのメカニズムは ???

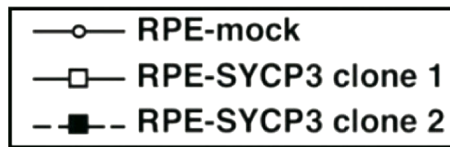
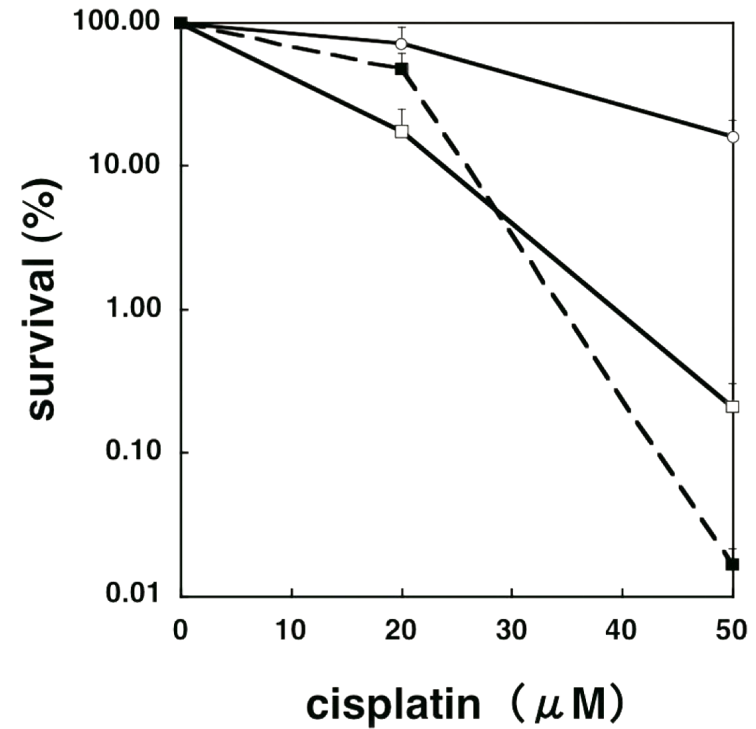
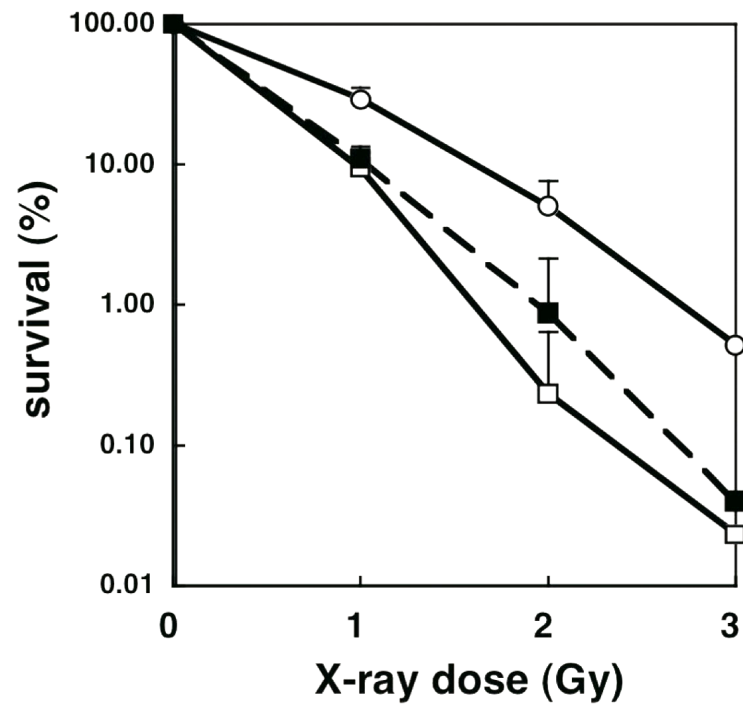
# シナプトネマ複合体形成分子SYCP3

- 減数分裂において特異的に見られる蛋白質複合体 (シナプトネマ複合体) を形成する分子の1つ



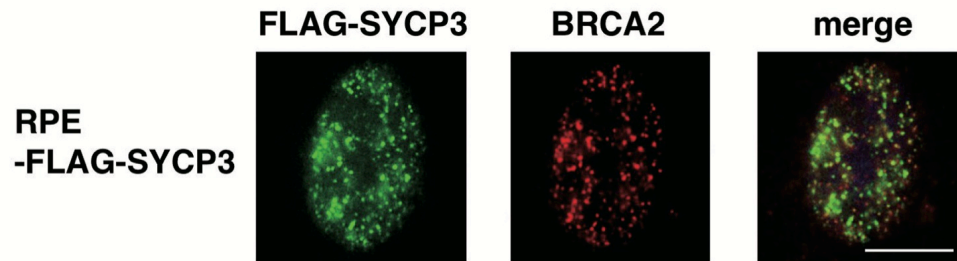
- 生殖細胞で**高発現**
- 正常の体細胞では**発現せず**
- がんで**異所性に発現**

# SYCP3発現細胞では DNA損傷への感受性が亢進している

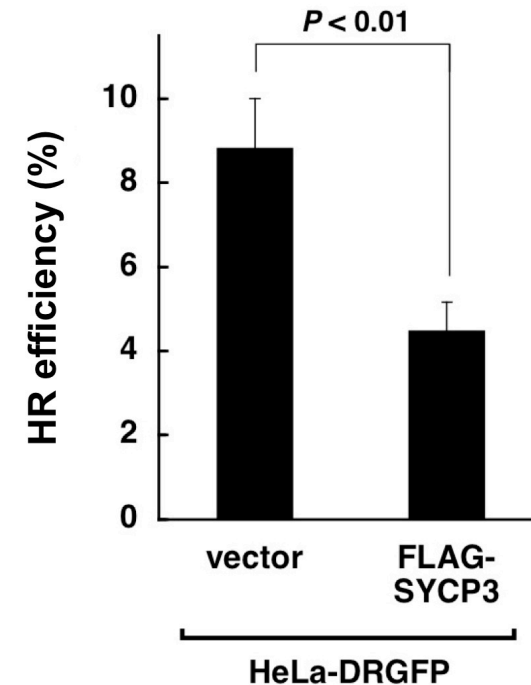


# SYCP3はBRCA2と複合体を形成して 相同組換え修復を抑制する

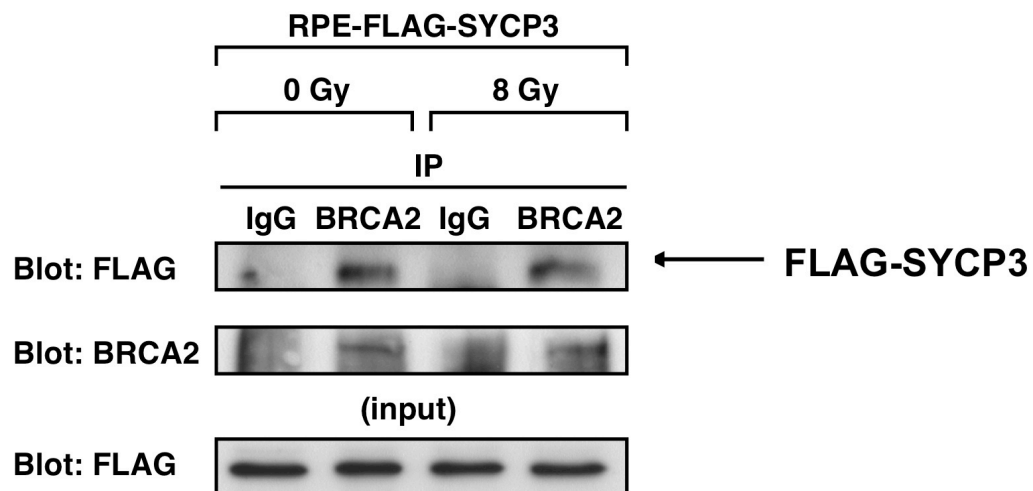
免疫染色: BRCA2とSYCP3の共局在



SYCP3発現細胞では  
相同組換え修復(HR)の効率が低下



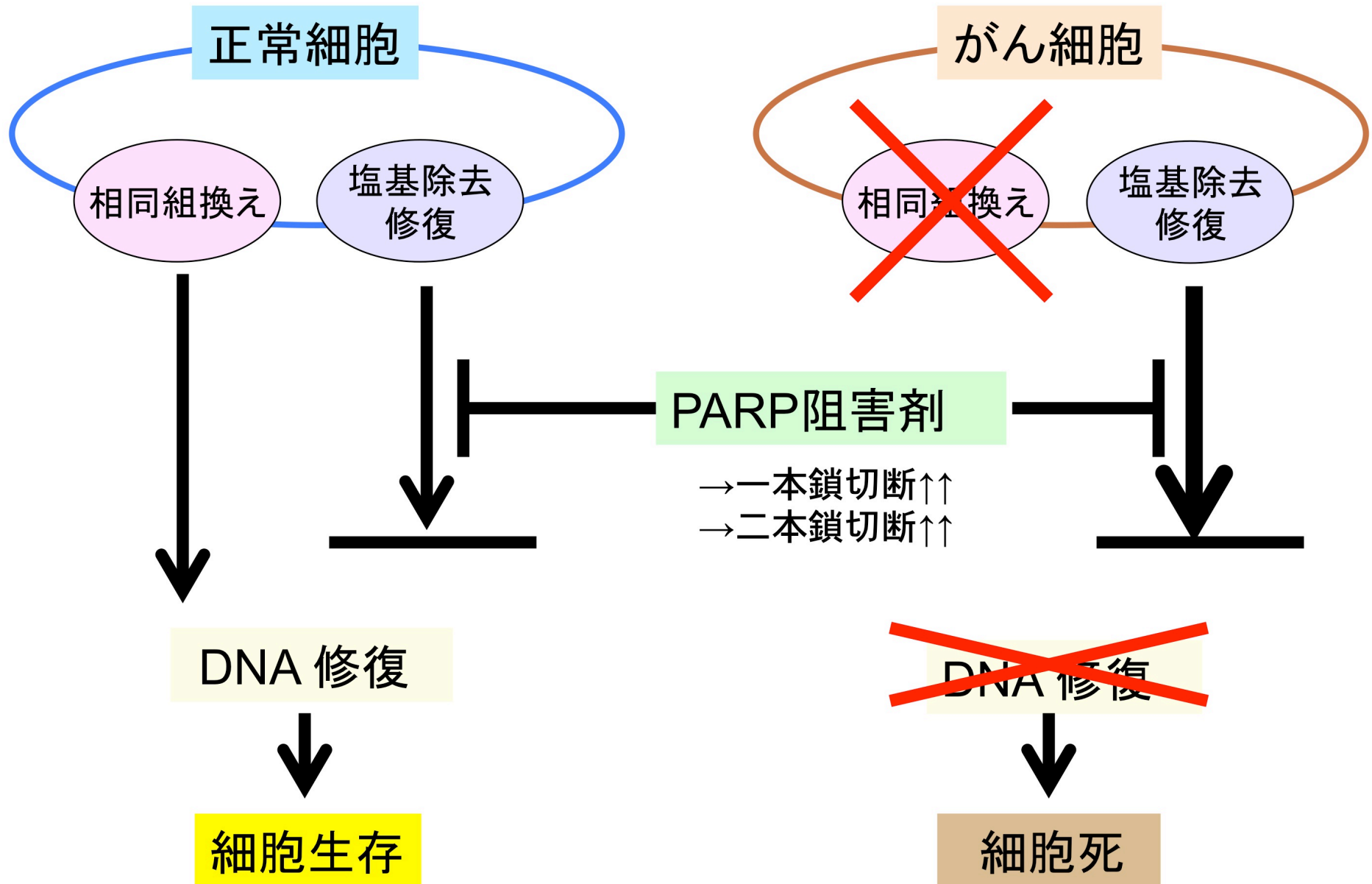
免疫沈降法: BRCA2-SYCP3複合体の同定



(Hosoya *et al.* EMBO Rep 2012)

# 合成致死を利用したがん治療

相同組換え：  
二本鎖切断を修復  
塩基除去修復：  
一本鎖切断を修復



# SYCP3発現陽性がんの治療戦略

正常細胞とがん細胞のDNA修復機能の違いに着目

正常細胞: SYCP3発現せず

BRCA2の機能: 保持

相同組換え修復能: 保持

がん細胞: SYCP3を発現

BRCA2の機能: 低下 ↓

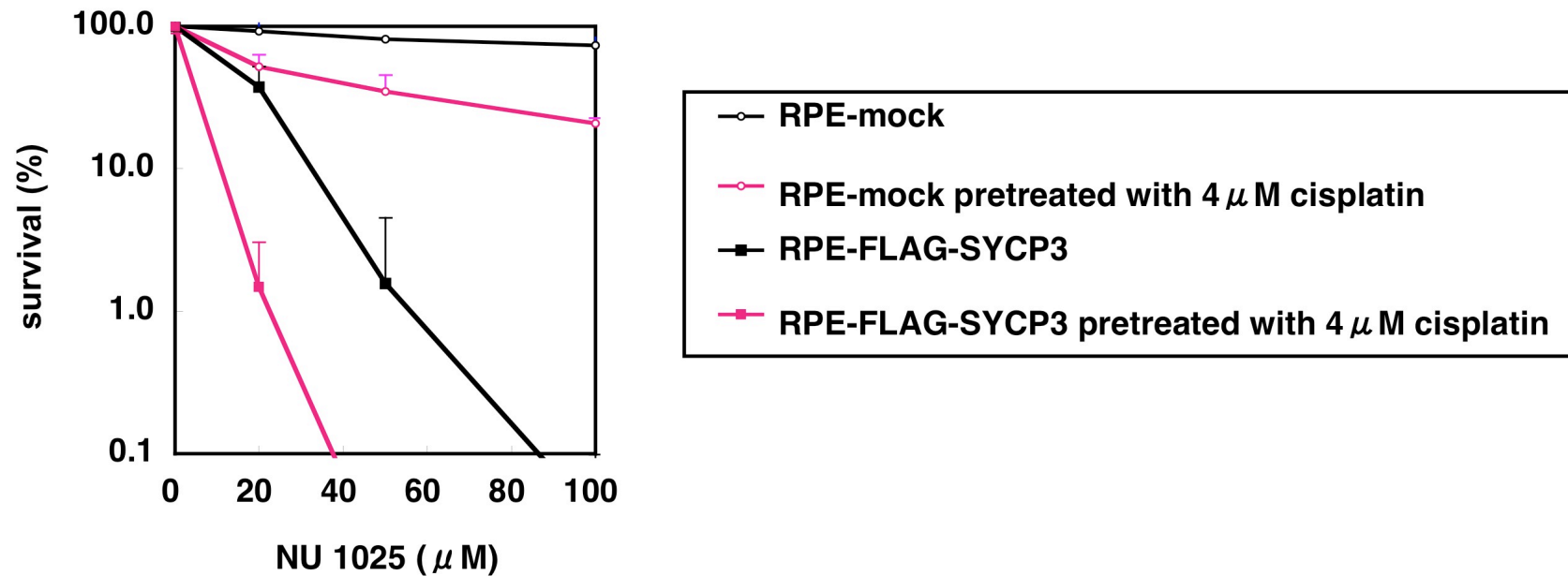
相同組換え修復能: 低下 ↓

PARP阻害剤

細胞生存

細胞死

# SYCP3発現細胞は PARP阻害剤に対して極めて高い感受性を示す



# がんの集学的治療における 放射線治療を支えていくもの



放射線物理学

高精度放射線治療

放射線生物学

正常細胞とがん細胞の  
生体情報の違いに着目

分子イメージング

分子生物学

ゲノム科学



# キュリー夫人から学ぶこと

**Do something essential,**

**something you are passionate about,**

**something you can make**

**full use of your strength**