

ポスター発表：[1P]11月27日(水)

📅 2024年11月27日(水) 12:55 ~ 14:55 🏢 ポスター・展示会場1 (マリンメッセ福岡A館 1F)

[1P-1] ポスター発表

◆ 1. 分子 - e. 転写

[1P-148] p53標的遺伝子*p53PAD5*は腸管上皮細胞にストレス抵抗性を付与することで放射線耐性を増強させる

○山本 樹^{1,2}、青木 清乃¹、高野 洋志³、山本 采佳⁴、山野 莊太郎¹、大島 正伸⁵、八尾 良司³、渡邊 利雄⁴、田中 知明²、大木 理恵子¹ (1. 国立がん研究センター・研・基礎腫瘍、2. 千葉大院・医学薬学・先端医学薬学、3. がん研究会・がん研究所・細胞生物部、4. 奈良女子大・自然科学・生物科学、5. 金沢大・がん進展制御研・腫瘍遺伝学)

がん抑制遺伝子*p53*は、様々なストレスに応じて特定の標的遺伝子を転写制御し、がんの発生を抑制している。我々は、*p53*標的遺伝子として*p53PAD5*を同定し、*p53PAD5*ががん細胞にストレス抵抗性を付与することを発見した。一方、正常細胞における*p53PAD5*の機能は依然として不明な点が多い。本研究の目的は、*p53PAD5*欠損マウスを用いて腸管上皮細胞のストレス応答における*p53PAD5*の役割を解明することである。我々は、マウスの腸組織において放射線により*p53PAD5*が強く誘導されることを確認し、特に放射線適応応答に注目した。この現象には*p53*が必要であるが、どの*p53*標的遺伝子が関与するかは不明であった。*p53PAD5*野生型マウスと*p53PAD5*欠損マウスに放射線1Gyを照射し、6時間後に放射線8Gyを照射した結果、*p53PAD5*欠損マウスで個体死が顕著に増加した。これにより、*p53*-*p53PAD5*経路が放射線適応応答に重要であることが示された。また、放射線照射により*p53PAD5*欠損マウスでは腸の障害が増強し、腸管上皮細胞のKi-67陽性腸陰窩細胞数が減少した。腸陰窩を分離し、In Vitroで腸管オルガノイド培養を行ったところ、*p53PAD5*欠損マウスではオルガノイド形成効率が低下した。さらに腸管オルガノイドに放射線を照射したところ、*p53PAD5*欠損腸管オルガノイドで腸管幹細胞マーカーの発現レベルが低下する傾向が見られた。これらの結果から、*p53PAD5*は正常個体でもストレス抵抗性の獲得に重要な役割を果たしていると考えられる。今後の研究では、*p53PAD5*を活性化する化合物を同定し、その作用を強化することで腸管の再生能力や放射線抵抗性を向上させる治療法の開発に取り組みたい。このアプローチにより、正常組織を保護しながら、がん細胞に対する放射線治療の効果を最大化することを目指す。