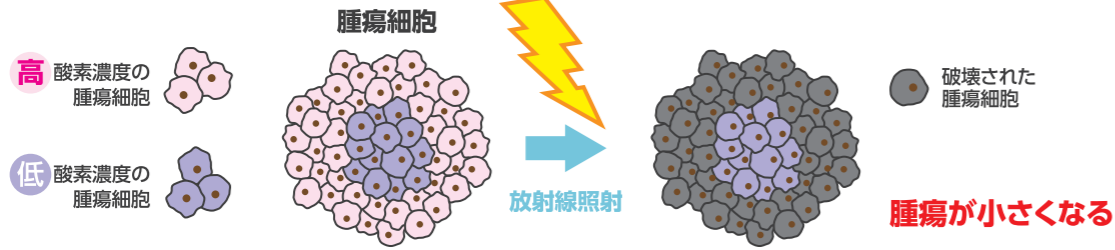


HELP

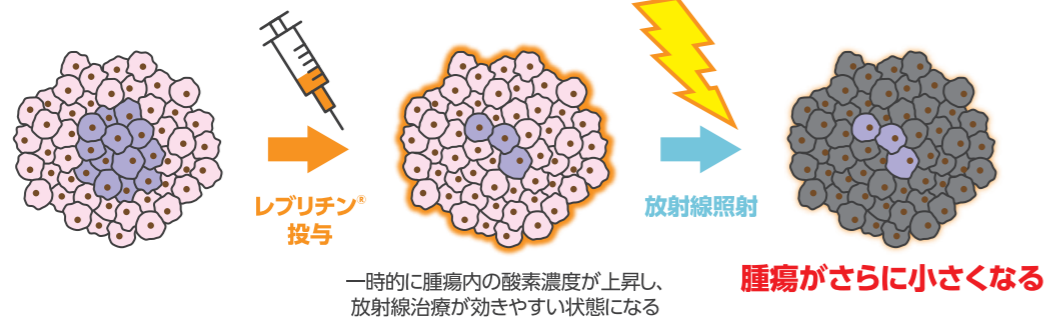
腫瘍内の血流を増やし、腫瘍を再酸素化する作用<sup>3)</sup>

腫瘍の内部は酸素が少なく、放射線治療が効きにくい。

通常の放射線治療



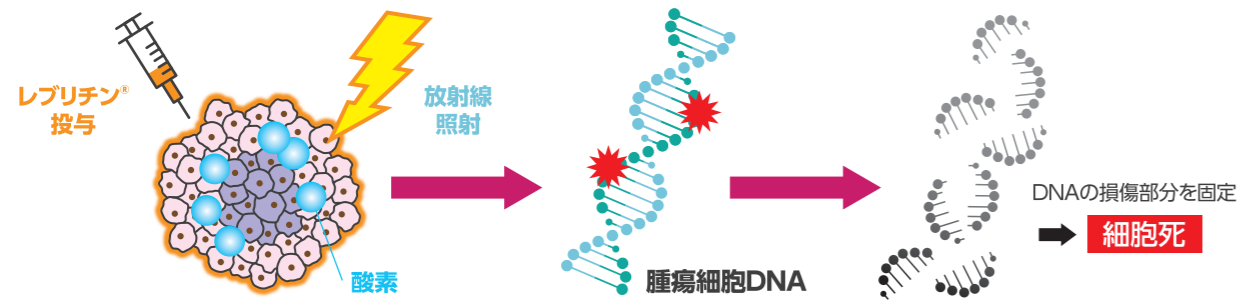
放射線治療 + レブリチン®



LOCK

放射線による腫瘍細胞DNAの損傷を固定化する作用<sup>3) 4)</sup>

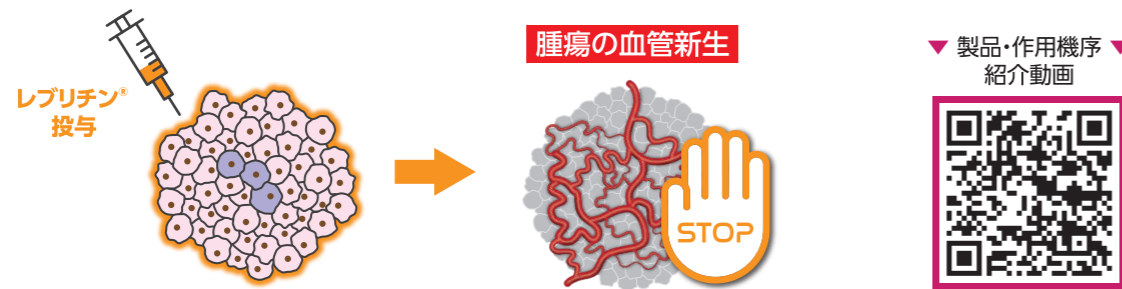
レブリチン® 投与で腫瘍の酸素濃度が高まり、放射線によるDNAの損傷部分が固定化される。



STOP

腫瘍の血管新生を抑制する作用<sup>5)</sup>

レブリチン® は、血管新生を抑える因子を増やし、促進する因子を減らす。



3) Takakusagi, Y., Naz, S., Takakusagi, K., et al. (2018) "A Multimodal Molecular Imaging Study Evaluates Pharmacological Alteration of the Tumor Microenvironment to Improve Radiation"  
 4) Wang, H., Jiang, H., Van De Gucht, M., De Ridder, M. (2019) "Hypoxic Radioresistance: Can ROS Be the Key to Overcome It?" Cancers (Basel) 11 (1):112  
 5) Iwamoto, H., Nakamura, T., Koga, H., et al. (2015) "Inhibition of hypoxia-inducible factor via upregulation of von Hippel-Lindau protein induces angiogenic switch off in a hepatoma mouse model" Molecular therapy-Oncolytics 2, 15020



レブリチン® NEWS vol.1

米国獣医放射線学会にて SQAPに関する研究報告がありました!

2023年10月25日~28日に開催された米国獣医放射線学会にて、コロラド州立大学 加藤宝光先生によりSQAPに関する口頭発表がありましたので、その概略を2回にわたりお伝えします。  
 今回は、前編「SQAPの放射線増感作用とDNA修復阻害作用」です。



コロラド州立大学  
 准教授  
 加藤 宝光 先生

SQAPはDNA修復を阻害し、通常酸素および低酸素環境下において 犬腫瘍細胞の放射線感受性を高める

SQAP inhibits DNA repair and sensitizes canine cancer cells in normal oxia and hypoxia

前編Summary

SQAPは犬由来の様々なタイプの腫瘍細胞において、通常酸素下、低酸素下の両者において、放射線増感作用を示した。腫瘍の内部環境はバリエーションに富むが、SQAPがさまざまな環境下で作用できることが示唆された。

SQAPは、既知の腫瘍内の酸素化を介したDNA損傷修復阻害作用以外にも直接細胞内DNA損傷の修復を阻害する作用があることが示唆された。

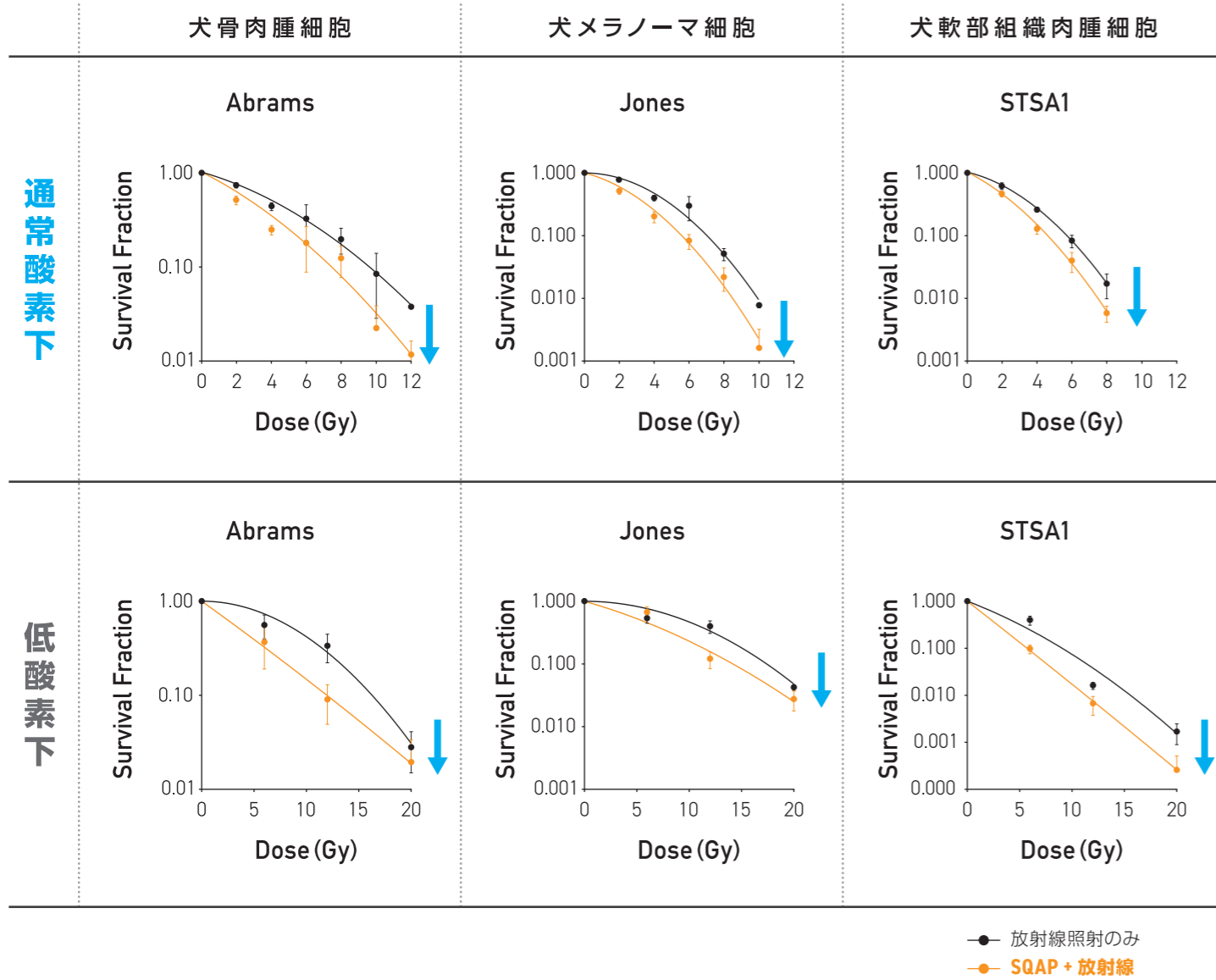
# 通常酸素および低酸素環境下における放射線増感作用

**材 料** 犬由来のがん細胞 7種

- 犬骨肉腫細胞 (Abrams, D17, Moresco)
- 犬メラノーマ細胞 (CML-6M, Jones, CML-10C2)
- 犬軟部組織肉腫細胞 (STSA1)

**方 法** コロニー形成試験。放射線照射前にSQAPを添加(30 μM)し、細胞の生存率を無治療群と比較した。

- 結 果**
- 通常酸素下: SQAP 添加 により、試験した全7細胞において放射線感受性が高まった。
  - 低酸素下: すべての細胞が低酸素誘導性の放射線抵抗性を示した。SQAP 添加 により各腫瘍細胞の放射線感受性が高まった。



通常酸素下

低酸素下

## THIS STUDY'S KEY TAKEAWAYS

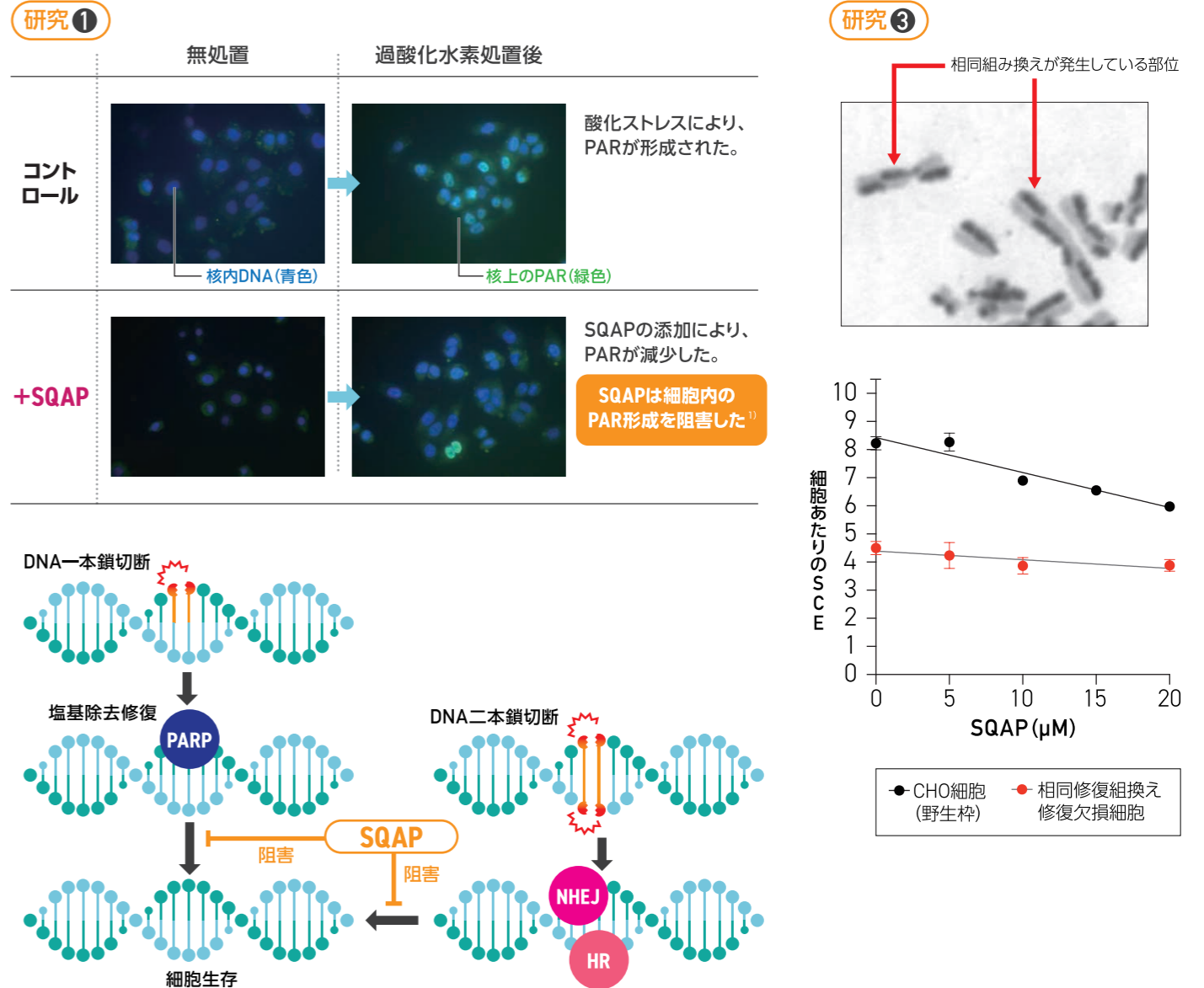
本研究により、SQAPは犬由来の様々なタイプの腫瘍細胞において、通常酸素下、低酸素下の両者において、放射線増感作用を示した。腫瘍の内部環境はバラエティーに富むが、SQAPはさまざまな環境下で作用することが示唆された。

# 細胞内DNA損傷の修復阻害作用

**研究内容と結果**

- 研究① (HARP阻害作用)** V79細胞(チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞)において、SQAP添加によりPARPの活性が阻害され、ポリADPリボース(PAR)形成が阻害された。
- 研究② (HR阻害作用)** CHO細胞(チャイニーズハムスター卵巣由来細胞)において、SQAP添加により、姉妹染色分体(SCE)の形成阻害が認められた。
- 研究③ (HHEJ阻害、HR阻害作用)** DR-GFP及びEJ5-GFPを有するHeLa細胞(ヒト子宮頸がん由来細胞)を用いたレポーターアッセイにおいて、SQAP添加により、有意な非同源性末端結合修復(NHEJ)阻害、および相同組み換え修復(HR)阻害が認められた。

**結果の一例**



## THIS STUDY'S KEY TAKEAWAYS

PARPはDNA一本鎖切断を認識し、この修復に関連するたんぱくであるPARの形成を誘導する酵素であり、NHEJとHRは二本鎖切断を修復する2つの経路である。

本研究では、SQAPがPAR阻害作用、NHEJ阻害作用、HR阻害作用を有することが示され、SQAPのDNA損傷修復阻害作用の機序のひとつが、PAR形成の阻害であることが確認された。これにより、SQAPは、既知の腫瘍内の酸化<sup>2)</sup>を介したDNA損傷修復阻害作用以外にも直接細胞内DNA損傷の修復を阻害する作用があることが示唆された。

1) Maeda J, Shellenberger KD, Kurihara W, Haga T, Kato TA. Sulfoquinovosyl acylpropanediol (SQAP): Inhibition of poly(ADP-ribose) metabolism and enhanced cytotoxicity in homologous recombination repair-deficient Chinese hamster-derived cells. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen.* 2023;892:503703. doi:10.1016/j.mrgentox.2023.503703  
 2) Takakusagi Y, Naz S, Takakusagi K, et al. A Multimodal Molecular Imaging Study Evaluates Pharmacological Alteration of the Tumor Microenvironment to Improve Radiation Response. *Cancer Res.* 2018;78(24):6828-6837. doi:10.1158/0008-5472.CAN-18-1654