

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 8 月 20 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592965

研究課題名(和文) ホルモンレセプターをターゲットにした悪性唾液腺腫瘍の新規治療法の開発

研究課題名(英文) New therapy for malignant salivary gland tumor by targeting the hormone receptor

研究代表者

住田 知樹 (SUMIDA, TOMOKI)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：50314951

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：今まで外科病理の世界では類似点が報告されていた乳腺腫瘍に着目し、唾液腺腫瘍の研究をおこなった。結果、ステロイドホルモンの投与が増殖、浸潤の抑制に有効なことを培養細胞において有効なことを確認したのち、動物においてもこの効果が確認できた。従って、ステロイドホルモンが唾液腺悪性腫瘍治療のターゲットになりうることを示唆された。

研究成果の概要(英文)：Progesterone (Pg) is intimately involved in the development of the mammary gland. Further, it is believed that Pg plays a role in breast cancer progression. However, little is known regarding its role in SGTs. In this study, we used ACCM, a human adenoid cystic carcinoma cell line established from the salivary gland, in order to clarify the role of the progesterone receptor (PR) on cell proliferation. No effect of Pg on cell proliferation was observed in the PR-deficient aggressive ACCM cells. However, after introducing PR into the ACCM cells, Pg markedly inhibited the proliferative activity of the cells. This inhibitory effect on cell proliferation was accompanied by p21 upregulation and Id1, c-myc downregulation. Moreover, Pg-treated PR transfectants showed significant morphological change. Our results suggest that PR reintroduction therapy might be a viable method of inhibiting human SGT progression.

研究分野：外科系歯学

科研費の分科・細目：口腔外科学

キーワード：唾液腺腫瘍 ホルモンレセプター

様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

唾液腺腫瘍と乳腺腫瘍の外科病理学的類似性に着目し研究を開始した。研究者自身が米国留学中に乳腺腫瘍に関し分子生物学的研究を行っていたことが背景となっている。

2. 研究の目的

唾液腺腫瘍細胞株においてステロイドホルモンの影響を調べ、増殖や浸潤に与える効果を確認する。

3. 研究の方法

唾液腺腫瘍細胞株に各種ホルモン発現プラスミドをトランスフェクションし、それぞれに薬剤を処理、あるいは投与し、効果を検討した。

各種遺伝子、およびタンパクの発現はRT-PCRやウエスタンブロッティングにて評価した。

In vivo では、まずしゅようをヌードマウスの背部に形成し、腫瘍が出来たことを確認してから、ヌードマウス尾静脈経由で全身投与を行い効果を調べた。

4. 研究成果

プロゲステロン、エストロゲン、アンドロゲンに関し、*in vitro*、*in vivo* 両方で検討を行った。プロゲステロン投与が増殖、浸潤の抑制に有効なことを *in vitro* において確認したのち、*in vivo* においてもこの効果は確認できた。エストロゲン、アンドロゲンと逆の働きをし、アンドロゲンはおそらく *invasive ductal carcinoma* に高発現し、治療のターゲットになることが示唆された。

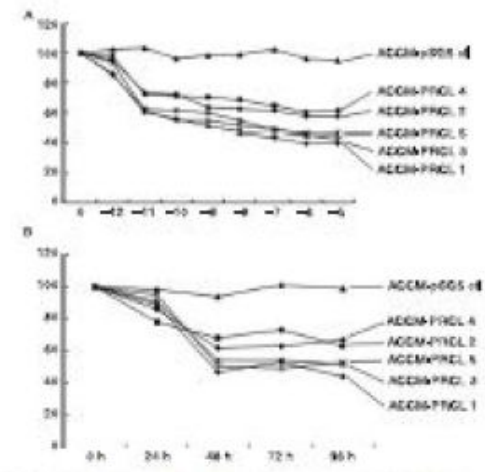
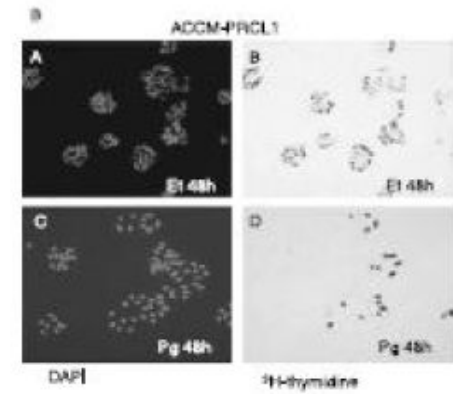
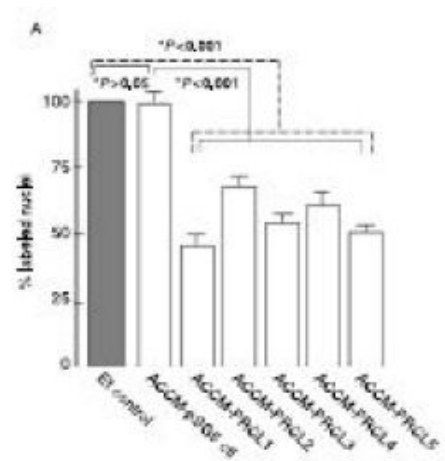
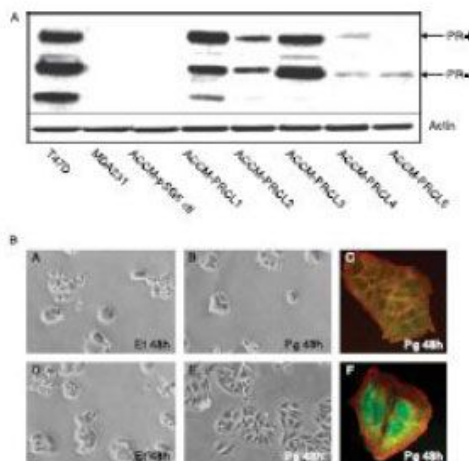


Figure 3 (A) Progesterone (Pg) affected growth inhibition in a dose-dependent manner. (B) The effect of Pg is illustrated in time course. The inhibitory effect of Pg is already observed after 24 h of treatment, and it reaches a plateau after 48 h.

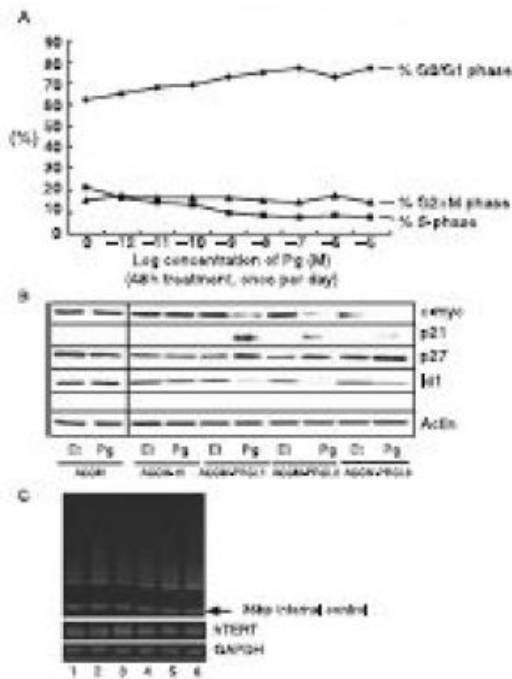


Figure 4 The effect of progesterone (Pg) on cell cycle distribution, on the expression of cell growth/cell cycle-related genes, and on telomerase. (A) The effect of Pg on cell cycle distribution was analyzed by flow cytometry. (B) The effect of Pg on the expression of proteins associated with cell growth and cell cycle in ACCM-PRCL1, CL2, and CL3 cells. The cells were cultured for 48 h in the presence or absence of Pg, and analyzed for the indicated proteins as described in Materials and methods. (C) The effect of Pg on telomerase activity. The indicated cell populations were cultured in a medium with 10% serum with or without Pg for 72 h. Telomerase activity was measured by PCR-based telomerase assay (TRAP assay) and hTERT-mRNA expression was determined by RT-PCR. Lane 1, ACCM-PRCL1 cells treated with ethanol (Et); lane 2, ACCM-PRCL1 cells treated with Pg; lane 3, ACCM-PRCL2 cells treated with Et; lane 4, ACCM-PRCL2 cells treated with Pg; lane 5, ACCM-PRCL3 cells treated with Et; and lane 6, ACCM-PRCL3 cells treated with Pg.

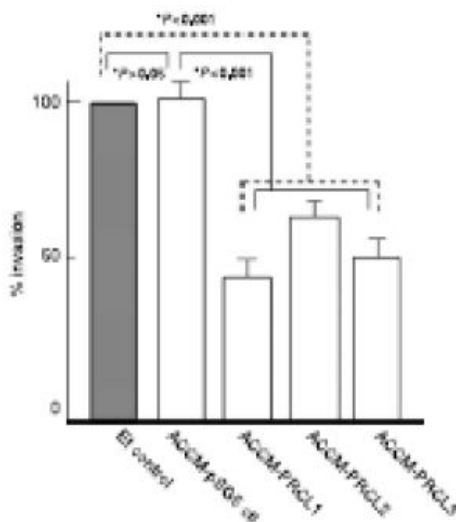


Figure 5 The indicated cells were treated with Pg for 72 h and then assayed in Matrigel invasion as described in Materials and methods. Bars represent the mean percentage in three independent assays with standard error. The percentage of all the cells treated with ethanol was defined as 100%.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

T Sumida, R Murase, A Onishi-Ishikawa, SD McAllister, H Hamakawa, and PY Desprez. Targeting Id1 reduces proliferation and invasion in aggressive human salivary gland cancer cells. BMC Cancer 2013 13:141

R Murase, T Sumida, S H Liu, T Yoshimura, A Ishikawa, F C Wei, T Tano, H Hamakawa. The expression and roles of Id1 and Id2 in the aggressive phenotype of human oral squamous cell carcinoma cells. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology 2013. 25: 12-17

[学会発表](計2件)

[図書](計1件)

T. Sumida, A. Ishikawa: InTech "Sex Steroid" Hormonal Therapy for the Treatment of Patients with Malignant Salivary Gland Tumor (MSGT) pp315-330 ISBN 978-953-307-857-1

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者 住田知樹
(代表)

研究者番号：50314951

(2)研究分担者
(0)

研究者番号：

(3)連携研究者
(0)

研究者番号：