

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K17196

研究課題名(和文)漢方薬"ヨクイニン"とその有用成分を応用した副作用の少ない口腔癌治療法の確立

研究課題名(英文) Establishment of treatments for oral cancer with fewer side effects by applying the Chinese herbal medicine "yokuinin" and its effective components.

研究代表者

吉田 寿人(Yoshida, Hisato)

福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・助教

研究者番号：40791794

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：ハトムギは漢方薬として中国や日本で古くから利用されてきた。近年、ハトムギの抗腫瘍効果が注目され、ハトムギの抽出エキスであるヨクイニンにも抗腫瘍効果があることが示された。今回の研究では、口腔癌におけるヨクイニンおよびその有用成分Trilinoleinの抗腫瘍効果について検討を行った。口腔扁平上皮癌細胞にヨクイニンおよびTrilinoleinを作用させたが、細胞増殖活性に変化はみられなかった。口腔扁平上皮癌にCOX-2 inhibitorを作用させると抗腫瘍効果がみられたため、今後、COX-2が関与している漢方薬の抗腫瘍効果についての検討していく。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ここ数十年で癌の集学的治療(化学療法、放射線療法、外科的切除、再建など)は大きく進歩したが、口腔癌の予後は未だに悪い。加えて、高齢化に伴って、重度の全身疾患を有する症例が増加し、抗癌剤の副作用が深刻な問題となることがある。口腔癌の集学的治療に漢方薬を併用することによって、全身的な副作用は軽減し、治療効果を高めることが期待される。全身疾患を有する口腔癌患者の治療における漢方薬の臨床応用への糸口とする。

研究成果の概要(英文)：Coix Lachryma-Jobi var. ma-yuen has long been used in China and Japan as a chinese herbal medicine. Recently, the anti-tumor effect of Coix Lachryma-Jobi var. ma-yuen has focused attention, and it has been shown that yokuinin, an its extract, also has anti-tumor effects. In this study, the antitumor effects of yokuinin and its effective component, trilinolein, in oral cancer were investigated. The effect of yokuinin and trilinolein on oral squamous cell carcinoma cells did not show any change in cell proliferative activity. Since the anti-tumor effect was observed when COX-2 inhibitor was treated with oral squamous cell carcinoma cells, we plan to investigate the anti-tumor effect of chinese herbal medicines in which COX-2 is involved in the treatment of oral squamous cell carcinoma.

研究分野：口腔外科学

キーワード：口腔癌 漢方薬

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ここ数十年で癌の集学的治療(化学療法、放射線療法、外科的切除、再建など)は大きく進歩したが、口腔癌の予後は未だに悪い。加えて、高齢化に伴って、重度の全身疾患を有する症例が増加し、抗癌剤の副作用が深刻な問題となることがある。

近年、化学療法に漢方薬を併用すると抗腫瘍効果が高まり、副作用が減少するという報告が散見される。例えば、非小細胞肺癌において黄耆が含まれている漢方薬とシスプラチン等の白金製剤を併用すると、抗腫瘍効果が増強し、一方、副作用は軽減することが報告された。したがって、口腔癌の集学的治療においても漢方薬を併用することによって、治療効果を高める可能性が考えられる。

ハトムギ(*Coix Lachryma-Jobi var. ma-yuen*)は、漢方薬として中国や日本で古くから利用されてきた。近年、ハトムギの抗腫瘍効果・抗腫瘍免疫が注目され、中国ではこれを含んだ抗癌剤注射薬も開発され、ハトムギの抽出エキスであるヨクイニンにも抗腫瘍効果があることが示された。ヨクイニンの有用成分の一つとされる Trilinolein は、2つの不飽和結合をもつ脂肪酸からなるトリアシルグリセロールである。近年、Trilinolein は、PI3K/AKT 経路を制御することにより非小細胞肺癌の増殖を抑制するという報告がなされ、Trilinolein の抗腫瘍効果の分子基盤が明確になった。さらに、Trilinolein は抗腫瘍効果に加えて、抗炎症作用、抗血栓作用、抗酸化作用、抗不整脈作用等を有することが分かった。化学療法にヨクイニンおよびその有用成分 Trilinolein を使用することにより、全身的な有効性も期待できる。しかしながら、口腔癌に対するヨクイニンおよび Trilinolein の作用については未だ明らかにされていない。

2. 研究の目的

高齢化が進むにつれ、重度の全身疾患を有する症例の集学的治療において抗腫瘍効果の増強に加えて副作用の軽減が重要になってくる。特に、全身疾患を有する場合、化学療法において他の臓器への副作用が深刻な問題になる。そこで、化学療法に漢方薬を併用することで、従来あった抗癌剤の副作用の軽減が期待できる。今回の研究では、口腔癌におけるヨクイニンおよびその有用成分 Trilinolein の抗腫瘍効果を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 口腔扁平上皮癌に対するヨクイニンの抗腫瘍効果の検討

口腔扁平上皮癌細胞(HSC-3)にヨクイニンを作用させ、24時間後、48時間後に細胞増殖活性、細胞形態を調べた。細胞増殖活性はMTS assayにより測定した。

(2) 口腔扁平上皮癌に対する Trilinolein の抗腫瘍効果の検討

HSC-3細胞株に Trilinolein を作用させ、24時間後、48時間後に細胞増殖活性、細胞形態を調べた。細胞増殖活性はMTS assayにより測定した。

(3) 口腔扁平上皮癌と cyclooxygenase-2 (COX-2)との関連

Trilinolein は lipopolysaccharide(LPS)による cyclooxygenase-2 (COX-2)の発現を抑制し、細胞増殖活性を低下させるとの報告があるため、口腔扁平上皮癌細胞株における COX-2 の関連について検討を行った。HSC-3細胞株にLPS、COX-2 inhibitor (セレコキシブ)を作用させ、細胞増殖活性を測定した。また、口腔扁平上皮癌背部皮下移植マウスモデルを作製し、セレコキシブの経口摂取による抗腫瘍効果について検討した。

4. 研究成果

(1) HSC-3細胞株にヨクイニンを濃度依存的に100 µg/ml、1mg/ml、10mg/mlと作用させ、24時間後、48時間後に細胞増殖活性を測定したが、HSC-3の細胞増殖活性に変化は認められなかった。また、HSC-3の細胞形態にも変化がなかった。そこで、ヨクイニンがヒトパピローマウイルス(HPV)に効果があるという報告が散見されるため、HPV陽性の癌細胞を用いて実験を行った。HPV陽性の子宮頸部扁平上皮癌細胞(CaSKi)に対してヨクイニンを作用させたが、CaSKi細胞の細胞増殖活性や細胞形態に変化は認められなかった。

(2) HSC-3細胞株に Trilinolein を濃度依存的に0.5mg/ml、1.0mg/ml、2.0mg/mlと作用させ、24時間後、48時間後に細胞増殖活性を測定したが、HSC-3の細胞増殖活性に変化は認められなかった。また、HSC-3の細胞形態にも変化がなかった。

(3) HSC-3細胞株にLPS処理を行ったところ細胞増殖活性は増加した(図1A)。セレコキシブを作用させることでHSC-3細胞株の細胞増殖活性は有意に抑制され(図1B)、LPS処理されたHSC-3細胞株でも同様の傾向が認められた(図1C)。セレコキシブを作用させることでHSC-3細胞におけるCOX-2の発現が有意に低下した(図1D、図1E)。次に、口腔扁平上皮癌背部皮下移植マウス

スにセレコキシブを経口摂取させたところ、腫瘍体積は減少し、TUNEL 染色によりアポトーシスの誘導が確認できた。そこで、HSC-3 細胞にヨクイニンと併用してセレコキシブを作用させたが、HSC-3 細胞に対する相乗効果は認められなかった。

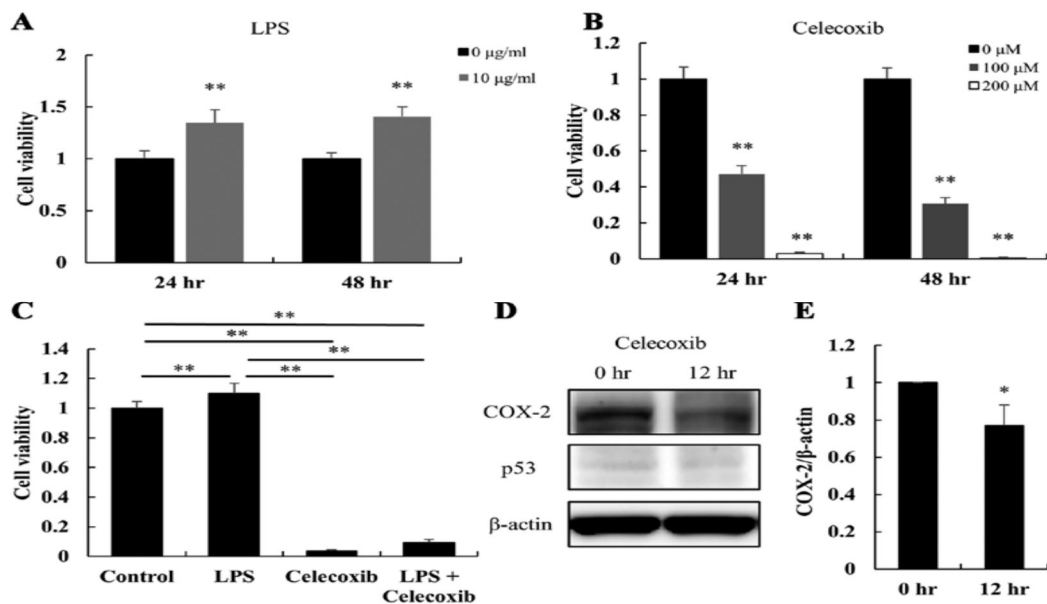


図 1 LPS、セレコキシブの作用による HSC-3 細胞株の細胞増殖活性および COX-2 の発現

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yoshida Hisato, Imamura Yoshiaki, Yoshimura Hitoshi, Kobayashi Motohiro	4. 巻 68
2. 論文標題 Induction of High Endothelial Venule-like Vessels in Oral and Cutaneous Lichen Planus: A Comparative Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Histochemistry & Cytochemistry	6. 最初と最後の頁 343 ~ 350
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1369/0022155420923272	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshida Hisato, Yoshimura Hitoshi, Matsuda Shinpei, Yamamoto Satoshi, Ohmori Masahiro, Ohta Keiichi, Ryoike Takashi, Itoi Hayato, Kiyoshima Tamotsu, Kobayashi Motohiro, Sano Kazuo	4. 巻 18
2. 論文標題 Celecoxib suppresses lipopolysaccharide-stimulated oral squamous cell carcinoma proliferation in vitro and in vivo	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 5793-5800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2019.10975	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yoshida Hisato, Matsuda Shinpei, Aratani Tomonori, Tsukamoto Hitoshi, Yoshimura Hitoshi, Sano Kazuo, Iwasaki Hiromichi	4. 巻 26
2. 論文標題 Collaboration with an infection control team promoted appropriate antibiotic use for third molar extraction at a Japanese hospital	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Infection and Chemotherapy	6. 最初と最後の頁 531 ~ 534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jiac.2020.01.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 YOSHIDA Hisato, MATSUDA Shinpei, RYOIKE Takashi, AKUTSU Jun-ichi, OHTA Keiichi, YOSHIMURA Hitoshi	4. 巻 67
2. 論文標題 A case of 14 impacted supernumerary teeth including two fused supernumerary teeth	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 404 ~ 409
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5794/jjoms.67.404	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 吉田寿人, 松田慎平, 糸井勇人, 領家崇, 大田圭一, 兜梨恵, 山本哲嗣, 清島保, 佐野和生, 吉村仁志
2. 発表標題 歯周病原菌由来lipopolysaccharideによる口腔扁平上皮癌の増殖に対するCelecoxibの抑制効果の検討
3. 学会等名 第74回 日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉田寿人, 忌部広, 糸井勇人, 領家崇, 大田圭一, 阿久津純一, 山本哲嗣, 島田美那子, 松田慎平, 吉村仁志
2. 発表標題 癒合歯2本を含む14本の埋伏過剰歯を認めた1例
3. 学会等名 第65回 日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉田 寿人, 吉村 仁志, 松田 慎平, 領家 崇, 清島 保, 佐野 和生
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌移植マウスにおける腫瘍周囲へのペバシズマブ局所投与の効果
3. 学会等名 第72回NPO法人日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田 寿人, 吉村 仁志, 領家 崇, 大田 圭一, 兜 梨恵, 松田 慎平, 佐野 和生
2. 発表標題 舌対称性脂肪腫症の1例
3. 学会等名 第43回日本口腔外科学会中部支部学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉田寿人, 忌部 広, 糸井勇人, 領家 崇, 大田圭一, 阿久津純一, 山本哲嗣, 島田美那子, 松田慎平, 吉村仁志
2. 発表標題 歯科インプラント周囲に生じた肉芽腫性エプーリスの精査時に高安動脈炎の早期診断に至った1例
3. 学会等名 第75回 日本口腔科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hisato Yoshida, Shinpei Matsuda, Jun-ichi Akutsu, Takashi Ryoke, Hayato Itoi, Hitoshi Yoshimura
2. 発表標題 Anti-tumor effects of celecoxib in lipopolysaccharide-stimulated oral squamous cell carcinoma in vitro and in vivo
3. 学会等名 14th Asian Congress on Oral & Maxillofacial Surgery (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------