

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09786

研究課題名（和文）代謝メカニズムに基づいた微小癌の検出に関する研究

研究課題名（英文）micro cancer detection by reaction of metabolism

研究代表者

嶋根 哲（SHIMANE, Tetsu）

信州大学・医学部附属病院・特任研究員

研究者番号：80714469

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：がん細胞では糖代謝では嫌気的な代謝に偏っていることが以前より報告されている。これまでの我々の研究ではアミノ酸代謝に焦点を当て研究を行ってきた。術中のがん細胞の残遺に関する検討を行った。組織内に残遺したがん細胞を検出することに成功した。また、がん細胞の代謝について明らかにし、アミノ酸代謝の一部経路を遮断することにより抗がん剤の感受性が変化することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん細胞特有のアミノ酸代謝を複数経路見出すことができた。また、その経路を遮断することにより抗がん剤への感受性が変化した。がん治療の中で化学療法を行う際には特殊な条件を設定することにより抗がん剤の効果を増大させたり、副作用低減させたり可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：It has been previously reported that in cancer cells, glucose metabolism is biased toward anaerobic metabolism. Our research so far has focused on amino acid metabolism. We examined the residual cancer cells during surgery. We succeeded in detecting cancer cells left in the tissue.

We also clarified the metabolism of cancer cells and clarified that the sensitivity of anticancer drugs is changed by blocking some pathways of amino acid metabolism.

研究分野：生化学

キーワード：アミノ酸代謝 抗がん剤 口腔がん がん 癌細胞 メタボローム解析

1. 研究開始当初の背景

癌細胞は浸潤能を有しており周囲正常組織に浸潤し、正常組織との境界が不明瞭となっている。癌の範囲を正確に診断することは予後に重要な因子である。癌の範囲決定診断における生体染色の試みは古くからおこなわれており、有用性は認められるものの、深部浸潤癌範囲を診断することはできない。

これまでがん細胞のアミノ酸代謝を正常細胞のアミノ酸代謝と比較してきた。がん細胞では代謝が変化していることが古くから知られており、嫌氣的代謝となっていることがこれまでに報告されてきた。

抗がん剤や放射線療法へのがん細胞の反応は細胞周期や細胞の種類によって異なることもこれまでに報告されている。近年の分子標的薬などの発達によりがん治療は多様な組み合わせを選択できるようになっている。手術を中心とした外科療法においてもがん組織を適切に切除する試みがなされている。

2. 研究の目的

γ -glutamyltranspeptidase(GGT)活性が増大している癌細胞を特異的に発色させることができ、周囲正常組織との識別が可能であることが期待されている。本研究は臨床応用が可能となれば癌治療における診断を飛躍的に改善することが期待される。

GGTファミリーにはアイソザイムが報告されており、機能を持たないものも報告されている。

これまでの研究ではあるタイプのGGTが口腔癌で発現が増えていることを臨床サンプルで示してきた。GGTファミリーだけではなく、アミノ酸代謝については、ある種のアミノ酸代謝ががん細胞では一部活性化されたり、不活性化されていたりしている。アミノ酸代謝を用いた診断ツールとして有用であることをこれまで明らかにしてきた。

本研究ではアミノ酸代謝を標的とした治療を検討すべく、検討を行った。

3. 研究の方法

口腔がんを有する患者を対象に検討を行った。我々の研究ではメタボローム解析、リアルタイムPCR、免疫染色やウエスタンブロット法を用いてがん細胞におけるアミノ酸代謝やそれに関連する酵素群について研究を行ってきた。

被験者より得られたがん組織と正常組織サンプルをメタボローム解析で網羅的に定量した。また、細胞株を用いた検討を行った。Ca9-22, HSC2, HSC3とNHEKを用いたリアルタイムPCR, 蛍光染色やウエスタンブロット法を用いた検討を同様に行った。Ca9-22, HSC2, HSC3とNHEKに対して培養液の成分を調整し培養を行った。グルコースやアミノ酸代謝各種を調整しスタベーションアッセイを施行した。各種の培養液でのスタベーション状態での細胞株に抗がん剤を添加しMTTアッセイを行った。得られたサンプルよりmRNAやウエスタンブロットでの解析を行った。

4. 研究成果

正常細胞とがん細胞では活性化されているアミノ酸代謝経路に違いがあることを認めた。また、スタベーションアッセイではグルタミン代謝経路が活性化する。また、細胞株を用いた実験で抗がん剤に暴露された状況下ではある種のGGTファミリーの発現が優位に増えていることが示された。

アミノ酸代謝酵素の違いにより抗がん剤に対する反応性が変化しがん細胞の抗がん剤への抵抗性獲得となる現象を認めた。

がん細胞特有のアミノ酸代謝を複数経路見出すことができた。また、その経路を遮断することにより抗がん剤への感受性が変化した。スタベーションにより細胞が静止状態になり、化学療法へ感受性が低下する場合に活性化するアミノ酸代謝経路を認めた。がん細胞のアミノ酸代謝は正常細胞のアミノ酸代謝とは異なっていた。

がん治療の中で化学療法を行う際には特殊な条件を設定することにより抗がん剤の効果を増大させたり、副作用低減させたり可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Yinghui Li, Shin-ichi Yamada, Hitoshi Aizawa, Fangfang Qi, Tetsu Shimane, Masafumi Morioka, Hiroshi Kurita	4. 巻 31
2. 論文標題 Effects of a micro-thread at the implant neck on securing the quantity and quality of bone formation around implants	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	6. 最初と最後の頁 13-19
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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0件

〔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
---------	---------