

機関番号：13201

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20592355

研究課題名 (和文) ナノ粒子を利用した特異的温度制御による口腔癌治療

研究課題名 (英文) Oral cancer therapy by differential temperature control using nano-particle

研究代表者 和田 重人 (WADA SHIGEHITO)

富山大学・大学病院・講師

研究者番号：50303219

研究成果の概要 (和文)：

HSC3 細胞の増殖は 37℃および 42℃と比較して、44℃処理で有意に抑制された。温熱処理後 12 時間における細胞死は、42℃で 5.0%、44℃で 17.4%であった。遺伝子解析の結果では、42℃の処理において多数の熱ショックタンパク質 (HSPs) を含む転写後修飾および蛋白質フォールディングに関する遺伝子ネットワークが存在していた。一方、44℃処理では、細胞周期および細胞死に関連した遺伝子ネットワークが存在した。

研究成果の概要 (英文)：

The cell proliferation was significantly suppressed by 44℃ treatment compared with 37℃ and 42℃. The cell death ratios at 12 hours after heat treatment were 5.0% at 42℃ and 17.4% at 44℃. Computational gene network analysis demonstrated the three significant gene networks. As for heat treatment at 42℃, the significant gene network contained many HSPs such as HSP70 and DNAJB1. As for at 44℃, the significant gene networks whose core contained CDK6 and JUN were associated with cell cycle and cell death, respectively. These findings will provide novel insight into the biomolecular mechanisms of hyperthermia in therapeutic application for oral cancer therapy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2009 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：口腔外科学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：臨床腫瘍学

1. 研究開始当初の背景

温熱療法は全身の様々な組織型のがん腫に適用され、放射線治療や化学療法との併用で一定の治療効果が確認されている。口腔がんの約 90%を占める扁平上皮癌においても、臨床的に温熱療法の有用性が報告されているが、細胞死機構 (細胞内情報伝達経路) に

関する詳細は不明な部分が多い。

2. 研究の目的

本研究ではヒト口腔がん細胞株を用いて温熱誘発細胞死における遺伝子発現の解析を行い、細胞死機構を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

ヒト口腔がん細胞株 HSC3 を用いた。細胞を 42℃または 44℃で 90 分間温熱処理後、37℃で 12 時間培養した。細胞増殖の評価は血球計算盤を用いて行った。細胞死の評価は PI と FITC-Annexin V 染色標本のフローサイトメトリー解析により行った。遺伝子発現の網羅的解析法として GeneChip システムを用い、発現が有意に変動する遺伝子を GeneSpring ソフトウェアを用いて抽出した。抽出した遺伝子の相互作用・ネットワーク解析には、Ingenuity Pathways Analysis ソフトウェアを用いた。

4. 研究成果

細胞増殖は 37℃および 42℃と比較して、44℃処理で有意に抑制された。温熱処理後 12 時間における細胞死は、42℃で 5.0%、44℃で 17.4%であった。K-means 法を用いたクラスター解析では、42℃処理で有意な発現変動を示す遺伝子は 9 クラスター (cluster 42 - I ~ IX) に分類された。cluster 42 - I に属する遺伝子群において多数の熱ショックタンパク質 (HSPs) を含む転写後修飾および蛋白質フォールディングに関する遺伝子ネットワークが存在し、これらの働きで温熱による細胞障害が抑制されていると考えられた。一方、44℃処理で有意な発現変動を示す遺伝子は 9 クラスター (cluster 44 - I ~ IX) に分類された。cluster 44 - III において CDK 6 (cyclin-dependent kinase 6) を含む細胞周期、および cluster 44 - V において JUN (jun oncogene) や BAG1 (BCL2-associated athanogene) を含む細胞死に関連した遺伝子ネットワークが存在した。42℃では観察されないこれらの遺伝子ネットワークが機能することにより、細胞障害が誘導されると考えられた。今後、各ネットワークに属する遺伝子の機能や相互作用を詳細に解析し、口腔がん細胞の温熱耐性機序や細胞死誘導機構が明らかにしたい。

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 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

1. 和田重人、田淵圭章、高崎一朗、古澤之裕、趙慶利、近藤隆：温熱療法の生物学的効果；癌治療への応用～遺伝子発現への影響。第 47 回日本リハビリテーション医学会学術集会 2010, 5, 20 (鹿児島) (招待講演)
2. 和田重人、田淵圭章、高崎一朗、古澤之裕、趙慶利、近藤隆：温熱ストレスに

より変動する遺伝子群の網羅的解析。第 74 回日本温泉気候物理医学会総会 2009, 5, 15 (つくば) (招待講演)

[図書] (計 0 件)

[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

和田 重人 (WADA SHIGEHITO)
富山大学・大学病院・講師
研究者番号：50303219

(2) 研究分担者

近藤 隆 (KONDO TAKASHI)
富山大学・大学院医学薬学研究部・教授
研究者番号：40143937

小川 良平 (OGAWA RYOHEI)
富山大学・大学院医学薬学研究部・講師
研究者番号：60334736

田淵 圭章 (TABUCHI YOSHIAKI)
富山大学・生命科学先端研究センター
・准教授
研究者番号：20322109

鈴木 信雄 (SUZUKI NOBUO)
金沢大学・環日本海域環境研究センター
・准教授
研究者番号：60242476