

令和 6 年 6 月 12 日現在

機関番号：11401

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15839

研究課題名（和文）高精度遺伝子解析および遺伝子編集技術を用いた放射線感受性中心因子の検索

研究課題名（英文）Exploration of central regulatory factors for radiosensitivity using high-precision genetic analysis and gene editing technology

研究代表者

脇田 晃行（Wakita, Akiyuki）

秋田大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40610803

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：食道扁平上皮癌の治療感受性には個体差がある。食道癌個別化治療の確立には治療感受性因子や癌伸展メカニズムの解明が重要な課題である。我々はこれまで、食道扁平上皮癌においてIGFBP3発現は放射線感受性因子であることを報告している。近年口腔内環境が食道癌の予後や術後合併症に悪影響を及ぼすことが報告されている。今回の研究で食道扁平上皮細胞株を用い、Lipopolysaccharide (LPS)が細胞増殖および浸潤能に与える影響を検証した。食道扁平上皮癌細胞株はLPSに暴露されることでCCL2産生が亢進し、増殖能および浸潤能が増加することを証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CCL2は癌免疫の抑制や遊走能を増加させ、癌細胞の増殖に関わるとされている。食道扁平上皮癌細胞株はLPSによりCCL2産生し、増殖能および浸潤能が増加した。歯周病菌優位な不良な口腔内環境が食道扁平上皮癌の伸展及び予後に関係する重要な因子である可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Treatment sensitivity of esophageal squamous cell carcinoma differs by individual. We previously reported that IGFBP3 expression is a radiosensitivity factor in esophageal squamous cell carcinoma. Recently, reports have shown that the oral environment adversely affects the prognosis and postoperative complications of esophageal cancer. In this study, we used esophageal squamous cell lines to examine the effect of Lipopolysaccharide (LPS) on cell proliferation and invasive potential. We demonstrated that exposure of esophageal squamous cell carcinoma cell lines to LPS enhanced CCL2 production and increased proliferative and invasive capacity.

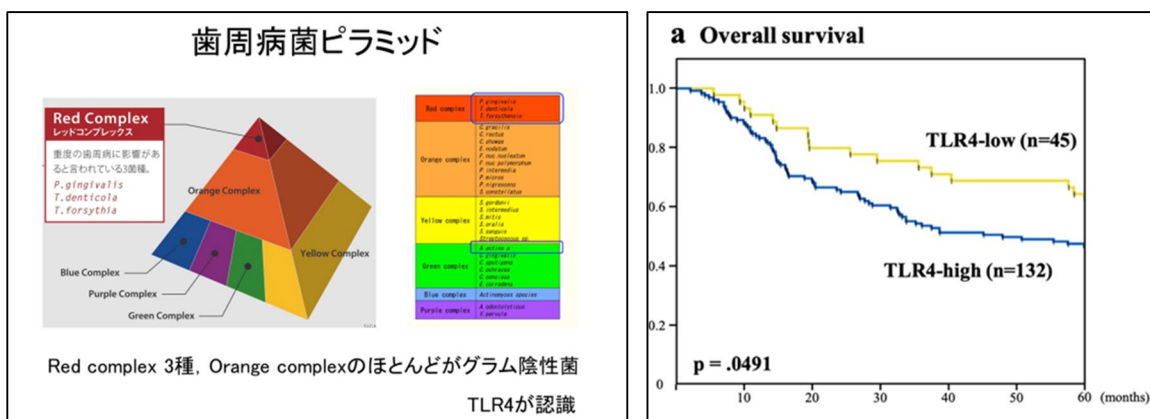
研究分野：放射線感受性

キーワード：放射線感受性

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

食道癌治療における放射線治療の担う役割は極めて大きい、その感受性に個体差がある。放射線治療が奏功した場合患者は大きな恩恵を受けられる一方、感受性のない患者は代替法となるべき根治手術の機会を逃すこともある。食道癌治療感受性因子の解明は重要な研究課題である。食道癌のリスク因子として喫煙、飲酒、フラッシュ（ALDH2 不活性型）、貧しい食生活がわかっているが、近年口腔内環境不良も報告されてきている。口腔内環境不良が食道癌の予後や術後合併症に悪影響を及ぼすことも知られており、グラム陰性菌である歯周病菌の細胞壁の一部である Lipopolysaccharide(LPS)が Toll-like receptor 4 (TLR4)を介して引き起こす種々のサイトカイン産生の関与が考えられている。しかしながら LPS と食道癌の細胞増殖に関する報告はこれまでにほとんどない。



### 2. 研究の目的

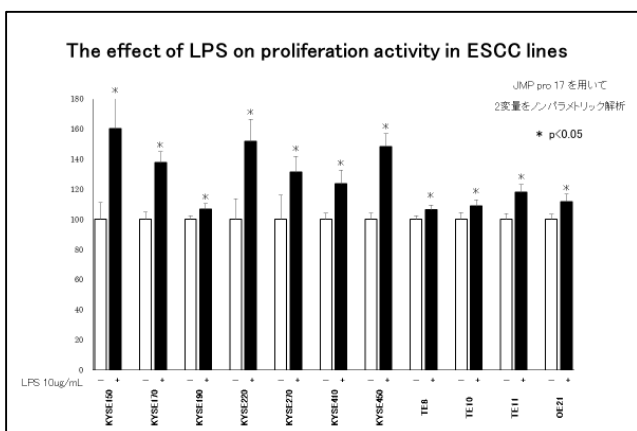
我々は LPS が食道扁平上皮癌の細胞増殖能および浸潤能に与える影響、及びそのメカニズムについて検証した。

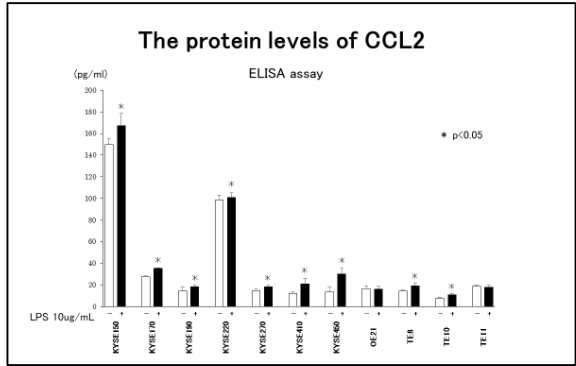
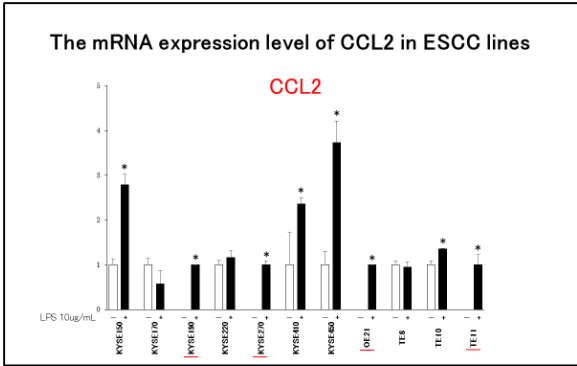
### 3. 研究の方法

食道扁平上皮癌細胞株 11 種類を用いた。各細胞株を 24 時間培養した後、Control 群と LPS 群 (10 μg/ml) の 2 群に分け、さらに 48 時間培養し細胞数をカウントし細胞増殖能を評価した。Wound healing assay を用いて腫瘍浸潤能を評価した。さらに qRT-PCR および ELISA assay を行い、各種サイトカインの mRNA およびタンパク量を比較した。

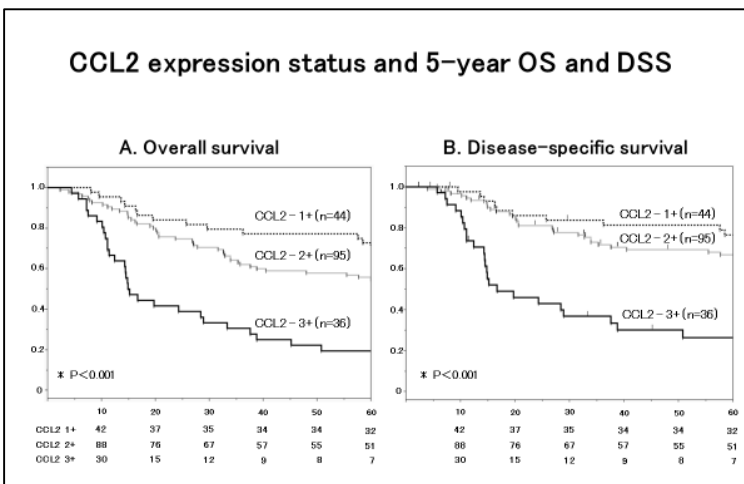
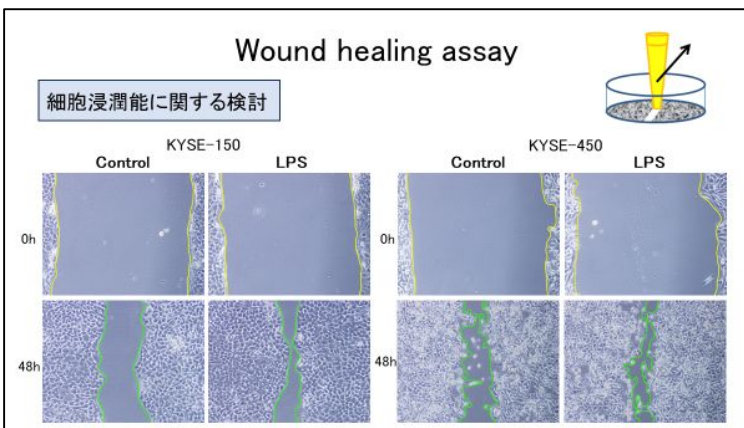
### 4. 研究成果

LPS 刺激により 11 細胞株全てで増殖能が有意に増加し、浸潤能も有意に増加した。LPS 群においては Control 群と比較して Chemokine である CCL2 の発現が mRNA およびタンパクレベルで有意に増加していた。





CCL2 は癌免疫の抑制や遊走能を増加させることにより癌細胞の増殖に関与することが他癌種で報告されているが、食道扁平上皮癌においても同様に作用していると考えられた。食道扁平上皮癌細胞株は LPS に暴露されることで CCL2 産生が亢進し、増殖能および浸潤能が増加することを証明した。このことから歯周病菌優位で不良な口腔内環境が食道扁平上皮癌の伸展および予後に関係する原因である可能性が示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 笹森凌平, 佐藤雄亮, 脇田晃行, 長岐雄志, 佐々木吉寛, 高橋史, 南谷佳弘
2. 発表標題 Lipopolysaccharideが食道癌細胞に与える影響
3. 学会等名 第124回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2024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
---------	---------