



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Prevotella intermedia 由来タンパク質による口腔扁平上皮がん細胞株HSC-3 の増殖抑制
Author(s)	柏原, みゆき
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。利用可能日以前の閲覧方法は https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/ をご参照ください。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第16939号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16939
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99784
Type	doctoral thesis
File Information	Miyuki_Kashiwabara_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学）

氏名 柏原みゆき

学 位 論 文 題 名

Prevotella intermedia 由来タンパク質による口腔舌扁平上皮がん細胞株 HSC-3 の増殖抑制

キーワード（5つ） HSC-3 細胞, *Prevotella intermedia*, 細胞増殖, 細胞周期, 口腔がん

口腔扁平上皮がんは口腔にできる悪性腫瘍の一つである。これは頭頸部扁平上皮がんの中で最も悪性度が高く、口腔悪性腫瘍の 90%を占める。近年、口腔内微生物と悪性腫瘍の関係について多数の報告がある。*Prevotella intermedia* は慢性歯周炎の原因菌の一つであり、胃がんや大腸がんでは腫瘍の促進に関与しているという報告がある。しかし、口腔の悪性腫瘍との関係性はまだ完全には明らかになっておらず、口腔扁平上皮がん細胞株に対する影響について検討する必要がある。

本研究では、*P. intermedia* がヒト舌扁平上皮がん細胞株である HSC-3 に与える影響を菌体、培養上清濃縮液、加熱処理菌体、抽出タンパク質を用い、細胞増殖能や細胞周期への影響を評価した。

P. intermedia は IX 型分泌系を有するが、IX 型分泌系の有無にかかわらず multiplicity of infection (MOI) 100 の条件下で処理することにより HSC-3 の細胞増殖を有意に抑制した。さらにスクラッチアッセイにおいても創傷閉鎖率を有意に低下させた。しかし、同じ口腔がん細胞株である SAS や HSC-2 に対しては同様の処理条件下でも明確な影響を示さなかった。*P. intermedia* による HSC-3 の細胞増殖抑制活性が、HSC-3 への細胞死の誘導によるものであることが考えられたため、細胞培養上清中の LDH の量を測定すると、*P. intermedia* は HSC-3 に細胞死を誘導していないことが示唆された。これらの結果から、*P. intermedia* が細胞株特異的に増殖を抑制する可能性が示唆された。HSC-3 や SAS、HSC-2 はともにヒト口腔扁平上皮がん細胞株であるが、異なる分化度や遺伝的背景を有する。細

胞株間での応答性の違いは、細胞膜上の受容体、シグナル伝達経路、細胞周期制御因子の発現差に起因する可能性がある。

P. intermedia 由来分泌物が細胞増殖にあたえる影響を確認したところ、培養上清濃縮液では HSC-3 の細胞増殖抑制効果は認められなかった。また、加熱処理した *P. intermedia* OMA14 を用いた実験では、MOI 100 の条件下での HSC-3 の細胞増殖抑制効果が消失したことから、*P. intermedia* OMA14 による細胞増殖抑制効果は菌体成分に由来し、熱変性により失活する構造的・機能的タンパク質に依存していることが示唆された。さらに、モノサイトウエスタンブロットリング法により細胞増殖抑制効果を有するタンパク質を分画した。*P. intermedia* OMA14 由来タンパク質のうち 250kDa、150kDa、37kDa、37-25kDa、20-15kDa などの複数の分画で HSC-3 の増殖抑制効果が確認された。以上のことから HSC-3 の細胞増殖抑制効果はこれらの分子量帯の構造タンパク質によるもの、あるいはこれらのタンパク質に共通の因子が関与している可能性が示唆された。また我々は *P. intermedia* OMA14 が HSC-3 の細胞周期に及ぼす影響を調べた。その結果、*P. intermedia* OMA14 処理群では G0/G1 期の細胞割合が有意に増加しており、細胞周期の G1 期での停止を介して細胞増殖を抑制している可能性が示唆された。

以上の結果から、*P. intermedia* は HSC-3 に対して細胞増殖抑制効果を示し、その作用は G1 期での細胞周期停止に関与していることが示された。さらに本活性は菌体由来のタンパク質によることが示唆された。

今後は、これらのタンパク質の同定と機能解析を進める必要があり、それにより *P. intermedia* 由来タンパク質を基盤とした創薬や新たな口腔がん治療戦略の開発につながる可能性があると考えている。