

Title	ディッシュ型金属製細胞培養器を利用した幹細胞の成熟化
Sub Title	Stem cell maturation using a dish-type metal cell incubator
Author	小茂鳥, 潤(Komotori, Jun)
Publisher	福澤基金運営委員会
Publication year	2022
Jtitle	福澤諭吉記念慶應義塾学事振興基金事業報告集 (2021. )
JaLC DOI	
Abstract	<p>近年，三大療法に加えて温熱療法のなど新しい治療法が次々と検討されている．温熱療法はがん細胞が熱刺激に対して脆弱である性質を利用し，非侵襲的治療法として注目されている．しかし，汎用培養器である高分子製ディッシュは熱伝導率が低く，また従来の研究で一般的な雰囲気温度を変化させる方法では，所望の熱刺激を厳密に細胞に付与することが可能とは言い難い．そこで最終年度は，熱刺激を厳密に細胞に付与することが可能なディッシュとデバイスを作製し，細胞の活性に有効な熱刺激条件を系統的に調査することを主たる目的とした実験的研究を行った．はじめに，所望の熱刺激を細胞に付与するため，熱伝導率が高く生体適合性に優れたTi-6Al-4V ELI合金を用いて金属製ディッシュと，サーモモジュールを利用した熱刺激デバイスを作製した．細胞培養実験を行った結果，金属製ディッシュは高分子製ディッシュと同等の培養性能を有することが明らかになった．また，作製した熱刺激デバイスは従来の方法よりも迅速に熱刺激を付与可能であることを確認した．</p> <p>つぎに，細胞の熱耐性の違いを調査するため，ヒト乳がん由来細胞（MCF7）と正常ヒト皮膚繊維芽細胞（NHDF）に様々な熱刺激を付与し，その影響について系統的な調査を行った．その結果，正常細胞は多数生存するにも関わらず，がん細胞のみが死滅する熱刺激条件が存在することを明らかにした．</p> <p>さらに，熱刺激を付与された細胞に対してRT-qPCR，代謝の定量，熱ショックタンパク質（HSP）の染色を行った．この結果，熱刺激によってがん細胞はアポトーシスが促進され，代謝効率が悪化する傾向が明らかになった．また，正常細胞はHSPが核に局在化することが明らかになった．このことは，正常細胞ががん細胞より熱刺激に対して強靱である性質を示すものである．3年間の研究成果により，ディッシュ型の金属製細胞培養器を用いることにより，細胞の成熟化を含め様々な検討を行うことが可能なことが明らかとなった．</p> <p>Surgery, radiation therapy, chemotherapy, and hyperthermia have all been applied to treat cancer. Cancer hyperthermia is a non-invasive treatment that uses cancer cells' vulnerability to thermal stimuli. It can be technically challenging to study cellular responses to thermal stimuli because polymer tissue culture dishes have low thermal conductivity. They are thus poorly responsive to conventional methods of changing the temperature of the culture environment. The purpose of this year was to investigate the thermal tolerance of various cell types by developing a metallic dish and a compatible thermal stimulus device that can be used to apply regulatable thermal stimuli. First, it was necessary to develop a thermal stimulus device using a thermo module, and a metallic tissue culture dish. Ti-6Al-4V ELI alloy was chosen for its high thermal conductivity and biocompatibility. This metallic dish displayed equivalent culture performance to that of a polymer dish. In addition, thermal devices can alter thermal stimuli considerably faster than conventional methods.</p> <p>Second, to precisely identify the critical temperature for hyperthermia, a range of thermal stimuli were applied to Michigan Cancer Foundation-7 cells and normal human dermal fibroblasts. These systematic investigations revealed selective thermal sensitivity in cancer cells.</p> <p>Finally, RT-qPCR, metabolic assays, and immunofluorescent detection of heat shock proteins (HSP) were conducted. The results indicated that cancer cells subjected to thermal stimuli displayed slowed metabolism and elevated rates of apoptosis. Thermal stimulation of normal cells caused nuclear localization of HSPs. This suggests that normal cells are more resilient to thermal stress than cancer cells.</p> <p>From the results of three years of the research, it became clear that various studies including cell maturation can be performed by using a metallic cell culture dish.</p>
Notes	申請種類：福澤基金研究補助
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20210002-0004">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KO12003001-20210002-0004</a>



研究代表者	所属	理工学部	職名	教授	補助額	1,500 千円
	氏名	小茂鳥 潤	氏名 (英語)	KOMOTORI Jun		
研究課題 (日本語)						
ディッシュ型金属製細胞培養器を利用した幹細胞の成熟化						
研究課題 (英訳)						
Stem cell maturation using a dish-type metal cell incubator						
研究組織						
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position				
小茂鳥 潤 (KOMOTORI Jun)		理工学部・機械工学科・教授				
竹村 研治郎 (TAKEMURA Kenjiro)		理工学部・機械工学科・教授				
宮田 昌悟 (MIYATA Shogo)		理工学部・機械工学科・准教授				
1. 研究成果実績の概要						
<p>近年、三大療法に加えて温熱療法などの新しい治療法が次々と検討されている。温熱療法はがん細胞が熱刺激に対して脆弱である性質を利用し、非侵襲的な治療法として注目されている。しかし、汎用培養器である高分子製ディッシュは熱伝導率が低く、また従来の研究で一般的な雰囲気温度を変化させる方法では、所望の熱刺激を厳密に細胞に付与することが可能とは言い難い。そこで最終年度は、熱刺激を厳密に細胞に付与することが可能なディッシュとデバイスを作製し、細胞の活性に有効な熱刺激条件を系統的に調査することを主たる目的とした実験的研究を行った。</p> <p>はじめに、所望の熱刺激を細胞に付与するため、熱伝導率が高く生体適合性に優れた Ti-6Al-4V ELI 合金を用いて金属製ディッシュと、サーモジュールを利用した熱刺激デバイスを作製した。細胞培養実験を行った結果、金属製ディッシュは高分子製ディッシュと同等の培養性能を有することが明らかになった。また、作製した熱刺激デバイスは従来の方法よりも迅速に熱刺激を付与可能であることを確認した。</p> <p>つぎに、細胞の熱耐性の違いを調査するため、ヒト乳がん由来細胞 (MCF7) と正常ヒト皮膚繊維芽細胞 (NHDF) に様々な熱刺激を付与し、その影響について系統的な調査を行った。その結果、正常細胞は多数生存するにも関わらず、がん細胞のみが死滅する熱刺激条件が存在することを明らかにした。</p> <p>さらに、熱刺激を付与された細胞に対して RT-qPCR、代謝の定量、熱ショックタンパク質 (HSP) の染色を行った。この結果、熱刺激によってがん細胞はアポトーシスが促進され、代謝効率が悪化する傾向が明らかになった。また、正常細胞は HSP が核に局在化することが明らかになった。このことは、正常細胞ががん細胞より熱刺激に対して強靱である性質を示すものである。</p> <p>3 年間の研究成果により、ディッシュ型の金属製細胞培養器を用いることにより、細胞の成熟化を含め様々な検討を行うことが可能となった。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Surgery, radiation therapy, chemotherapy, and hyperthermia have all been applied to treat cancer. Cancer hyperthermia is a non-invasive treatment that uses cancer cells' vulnerability to thermal stimuli. It can be technically challenging to study cellular responses to thermal stimuli because polymer tissue culture dishes have low thermal conductivity. They are thus poorly responsive to conventional methods of changing the temperature of the culture environment. The purpose of this year was to investigate the thermal tolerance of various cell types by developing a metallic dish and a compatible thermal stimulus device that can be used to apply regulatable thermal stimuli.</p> <p>First, it was necessary to develop a thermal stimulus device using a thermo module, and a metallic tissue culture dish. Ti-6Al-4V ELI alloy was chosen for its high thermal conductivity and biocompatibility. This metallic dish displayed equivalent culture performance to that of a polymer dish. In addition, thermal devices can alter thermal stimuli considerably faster than conventional methods.</p> <p>Second, to precisely identify the critical temperature for hyperthermia, a range of thermal stimuli were applied to Michigan Cancer Foundation-7 cells and normal human dermal fibroblasts. These systematic investigations revealed selective thermal sensitivity in cancer cells.</p> <p>Finally, RT-qPCR, metabolic assays, and immunofluorescent detection of heat shock proteins (HSP) were conducted. The results indicated that cancer cells subjected to thermal stimuli displayed slowed metabolism and elevated rates of apoptosis. Thermal stimulation of normal cells caused nuclear localization of HSPs. This suggests that normal cells are more resilient to thermal stress than cancer cells.</p> <p>From the results of three years of the research, it became clear that various studies including cell maturation can be performed by using a metallic cell culture dish.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
今城 哉裕, 井田 雄太, 宮田 昌悟, 小茂鳥 潤	細胞の熱耐性の検討に資する温度制御可能なチタン製培養装置の開発	材料, Vol.70, No.6, pp.479-485	2021 年 6 月			
C.Imashiro, H.Takeshita, T.Morikura, S.Miyata, K.Takemura, J.Komotori	Development of accurate temperature regulation culture system with metallic culture vessel demonstrates different thermal cytotoxicity in cancer and normal cells	Scientific Reports, Vol.11, No. 21466	2021 年 11 月			

C.Imashiro, Y.Ida, S.Miyata, J.Komotori	Titanium Culture Vessel Capable of Controlling Culture Temperature for Evaluation of Cell Thermotolerance	Materials Transactions, Vol.63, No. 3, pp373-378	2022 年 3 月
○吉川直希, 今川翔太, 森田晋也, 今城哉裕, 片平和俊, 小茂鳥潤	Co-Cr 合金表面に形成した連続的な微細溝がマウス由来筋芽細胞の配向性に及ぼす影響	日本材料学会 関東支部 2021 学生研究発表会	2021 年 12 月
○金楊妍, 今城哉裕, 羽山元晶, 小茂鳥潤	がん細胞の熱耐性検討に資する温度勾配を有する金属製培養システムの開発	第 32 回バイオフィロンティア講演会	2022 年 1 月
○高橋恵, 今城哉裕, 片平和俊, 江面篤志, 小茂鳥潤	超短パルスレーザにより加工した金属表面の周期的微細構造を利用した細胞の配向性制御	精密工学会 2022 年度春季大会学術講演会	2022 年 3 月
○今川翔太, 森田晋也, 片平和俊, 吉川直希, 今城哉裕, 小茂鳥潤	金属製細胞培養器開発に資する多結晶ダイヤモンド工具による Co-Cr 合金の微細溝加工	精密工学会 2022 年度春季大会学術講演会	2022 年 3 月