

令和 5 年 4 月 29 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K09337

研究課題名（和文）CD147を基軸とした頭頸部癌における炎症性微小環境の解明

研究課題名（英文）Inflammatory microenvironment in head and neck cancer based on CD147

研究代表者

鈴木 真輔（Suzuki, Shinsuke）

秋田大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：90312701

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：我々はこれまで細胞膜タンパク質であるCD147を中心とした頭頸部癌と炎症性微小環境のメカニズムの解明に取り組んできた。炎症に関連するとされるケモカインであるCXCL12（stromal cell-derived factor 1:SDF-1）とその受容体であるCXCR4での解析では、SDF-1/CXCR4軸が頭頸部癌細胞の遊走能と浸潤能を誘導することを確認した。また、炎症に関与する主要なサイトカインであるIL-6と頭頸部癌細胞の腫瘍進展能についての検討を行い、IL-6が頭頸部癌細胞の遊走能亢進に関与することを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭頸部癌治療では、近年免疫チェックポイント阻害薬の導入が進み、その治療成績の改善が期待されている。一方、薬剤への抵抗性を示す症例も多く、さらなる治療成績の向上のためには頭頸部癌進展機序の詳細な解明が求められる。本研究は頭頸部癌の発生や進展に関与する炎症因子に関する研究を通じ、頭頸部癌進展機序の解明につながる知見を得ている。この結果は、今後の頭頸部癌治療の改善をもたらすことが期待される。

研究成果の概要（英文）：We have been working to elucidate the mechanisms of head and neck cancer and inflammatory microenvironment, focusing on CD147, a plasma membrane protein. In our analysis of CXCL12 (stromal cell-derived factor 1: SDF-1), a chemokine known to be associated with inflammation, and its receptor CXCR4, we confirmed that the SDF-1/CXCR4 axis induces the migration and invasive potential of head and neck cancer cells. We also examined IL-6, a major cytokine involved in inflammation, and the tumor progression potential of head and neck cancer cells, and found that IL-6 is involved in enhancing the migratory ability of head and neck cancer cells.

研究分野：耳鼻咽喉科

キーワード：頭頸部癌 CD147 微小環境 炎症

## 1. 研究開始当初の背景

近年、癌と炎症との深い関係性が指摘されてきた。特に頭頸部領域は各種のウイルス感染や喫煙、飲酒、および治療としての放射線など様々な刺激に曝される部位であり、これらによって引き起こされる慢性的な炎症は頭頸部癌にとって重要な問題である。また近年では、頭頸部癌においても癌をとりまく微小環境の重要性が広く認識され、癌関連線維芽細胞 (cancer associated fibroblast: CAF) や腫瘍随伴マクロファージ (Tumor-associated macrophage: TAM) などの細胞因子およびこれらの細胞から分泌される IL-6 などのサイトカインやプロテアーゼなどの重要性が知られてきたが、これらの因子のいずれもが炎症反応と深いかわりを持つことが指摘されている。しかし、頭頸部癌における炎症反応誘発の詳細なメカニズムは解明されておらず、頭頸部癌炎症性微小環境のメカニズムの解明が求められている。我々はこれまで一貫して細胞膜タンパク質である CD147 の癌進展への関与を研究し、最近ではこの CD147 の発現が頭頸部癌の転移に強く関連することを臨床サンプルによる検討で明らかとした。一方この CD147 を中心とした頭頸部癌と炎症性微小環境のメカニズムは解明されていなかった。頭頸部癌治療効果改善のため、炎症環境を中心とした頭頸部癌進展機序の解明が求められてきた。

## 2. 研究の目的

本研究では、CD147 を基軸とした頭頸部癌における炎症反応の発現について基礎的および臨床的な側面から検討を行うことを目的とした。

## 3. 研究の方法

CD147 を基軸とした頭頸部癌における炎症反応の発現について基礎的および臨床的な側面から検討を行った。基礎的検討では頭頸部癌細胞株を用い、分子生物学的手法を用いた解析を行った。ケモカイン及びサイトカインが頭頸部癌細胞の腫瘍進展能に与える影響と CD147 との関連性を検討し、細胞内シグナル伝達の解析を行った。さらに、放射線が頭頸部癌細胞の腫瘍進展能に与える影響を検討した。また臨床検体を用い、組織中の目的因子と予後との相関を検討した。

## 4. 研究成果

本研究では、炎症に関連するとされるケモカインである CXCL12 (stromal cell-derived factor 1:SDF-1) とその受容体である CXCR4 の頭頸部癌における機能および、CD147 との関連性を検討し、SDF-1/CXCR4 軸は頭頸部癌細胞の遊走能と浸潤能を誘導することを確認した。またこれらの頭頸部癌進展能の亢進に CD147 が介在していることを確認し、SDF-1/CXCR4 軸により誘導される頭頸部癌進展の機序を解明した。また CD147 の活性化により誘導される細胞内シグナル伝達因子として MEK が重要な働きを持つことを同定した。さらに、臨床検体を用いた検討により、CD147 の過剰発現が下咽頭扁平上皮癌患者の予後不良因子であることを確認した。さらに、放射線によって線維芽細胞から誘導される IL-6 が頭頸部癌細胞

の遊走能亢進に関与していることを確認し、IL-6 が頭頸部癌細胞進展に関与することを示した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Toyoma Satoshi, Suzuki Shinsuke, Kawasaki Yohei, Yamada Takechiyo	4. 巻 20
2. 論文標題 SDF-1/CXCR4 induces cell invasion through CD147 in squamous cell carcinoma of the hypopharynx	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 1817 ~ 1823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/ol.2020.11744	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 -
1. 著者名 Suzuki Shinsuke, Toyoma Satoshi, Kawasaki Yohei, Nanjo Hiroshi, Yamada Takechiyo	4. 巻 30
2. 論文標題 CD147 promotes invasion and MMP-9 expression through MEK signaling and predicts poor prognosis in hypopharyngeal squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advances in Clinical and Experimental Medicine	6. 最初と最後の頁 41 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.17219/acem/128228	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 -
1. 著者名 Suzuki S, Toyoma S, Tsuji T, Kawasaki Y, Yamada T.	4. 巻 17
2. 論文標題 CD147 mediates transforming growth factor- 1-induced epithelial-mesenchymal transition and cell invasion in squamous cell carcinoma of the tongue.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Exp Ther Med	6. 最初と最後の頁 2855-2860
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/etm.2019.7230.	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 -
1. 著者名 Suzuki S, Toyoma S, Kawasaki Y, Yamada T.	4. 巻 17
2. 論文標題 Irradiated fibroblasts increase interleukin-6 expression and induce migration of head and neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0262549
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0262549.	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木真輔、登米 慧、山田武千代
2. 発表標題 CD147はTGF- により誘導される頭頸部扁平上皮癌細胞の上皮間葉転換に関与する
3. 学会等名 耳鼻咽喉科ニューロサイエンス研究会
4. 発表年 2019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
研究 分担者	川崎 洋平  (Kawasaki Yohei)  (00644072)	秋田大学・医学部附属病院・講師   (11401)	

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
---------	---------