

令和 4 年 5 月 9 日現在

機関番号：32710

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18972

研究課題名（和文）口腔癌の細胞膜スフィンゴ脂質から革新的進展制御法の確立

研究課題名（英文）Establishment of innovative control method in oral squamous cell carcinoma from sphingolipid

研究代表者

加藤 晃一郎（KATO, Koichiro）

鶴見大学・歯学部・非常勤講師

研究者番号：30719373

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：舌扁平上皮癌73例において、免疫染色におけるスフィンゴシンキナーゼ1（Sphk1）およびスフィンゴシン1-リン酸受容体（S1PR）の発現を臨床病理組織学的特徴との関連を検討した。腫瘍浸潤先進部において、35例にSphk1高発現を認め、強い浸潤能を示す浸潤様式においてSphK1は高発現する傾向がみられた。また、S1PR4に関しては、Sphk1と同様の高発現を認め、舌扁平上皮癌を評価するうえで重要な客観的因子となり得る可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

SphK1の高発現は強い浸潤様式を示す舌扁平上皮癌と一致する傾向がみられた。浸潤様式は、以前より臨床的に生命予後へ影響を及ぼす転移との関連性が報告されており、SphK1高発現は舌扁平上皮癌の腫瘍進展を評価するうえで重要な客観的因子となり、また生命予後を推測し得る可能性が考えられた。また、S1PRの発現は細胞により大きく異なるが、S1PR 4はSphk1と同様の高発現を認めたことから、舌扁平上皮癌患者の適切な治療選択の指標に役立ち、さらに治療抵抗性患者に対する今後の標的因子となり得る可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Expressions of sphingosine kinase-1 (SphK1) and sphingosine 1-phosphate receptor (S1PR) were examined in 73 tissues of the squamous cell carcinoma of the tongue. immunohistochemically, and correlations between their expressions and relationships with tumor invasiveness was analyzed. SphK1 was higher expressed in the tumor cells of 35 of 73 tissues of the squamous cell carcinoma of the tongue, particularly at the invasion front. Patients with tongue cancer with high SphK1 expression showed higher invasive grades. In addition, S1PR4 was high expression with Sphk1, these results demonstrate the involvement of SphK1 in the invasiveness of the squamous cell carcinoma of the tongue.

研究分野：口腔がん

キーワード：口腔がん

## 1. 研究開始当初の背景

口腔扁平上皮癌の部位別頻度で最も多いのは舌扁平上皮癌である。舌扁平上皮癌に関して、診断と治療法の進歩により 5 年生存率は近年飛躍的に向上がみられる。しかし、治療抵抗性患者の予後は未だ不良であり、新たな治療法の開発が切望されている。近年、他臓器の癌では、抗癌剤の改良に加え新たな分子標的薬やがん免疫療法も積極的に導入されてきているが、口腔扁平上皮癌に対する有効な薬物療法の開発は停滞している。口腔癌の予後の決定因子である浸潤・転移の分子機構の解明とそれに基づく新規治療法の開発は口腔外科領域の重要検討課題である。がん細胞の特徴は無限の増殖と浸潤・転移能であり、増殖性に対する制御に関しては、抗癌剤に加えて、新たな分子標的治療の開発が精力的に研究され展開されてきている。一方、浸潤・転移能に関しては、関係する複数の分子経路が明らかにされてきているが、制御法の確立には未だ至っていないのが現状である。その原因は、浸潤・転移は複数のステップからなる複雑な現象からなり、癌腫の増殖抑制における driving mutation のようにピンポイントで制御可能な点が、浸潤・転移に関してはこれまで明らかでなかったためと考えられる。

## 2. 研究の目的

がん細胞の浸潤・転移に関係する多くの分子は細胞質や細胞膜あるいはその近傍に存在する。それらが有効に機能するためには単なる発現亢進だけでなく、細胞膜上での再分配による多量体形成を介した活性化、同部位を中心とした複数の細胞内シグナル伝達の集約、その結果としての細胞局所での lamellipodia/filopodia 形成などの形態変化に必要な細胞骨格の再構成が生じて、はじめて細胞移動や浸潤亢進に連なる。機能分子の細胞膜上での再分配という浸潤性発育に関わる複数の異なるパスウェイの統合に関わる細胞膜構成成分である sphingolipid、特に sphingosin 系による ERM 活性化を介した細胞骨格再構成と sphingomyelin 系による脂質ラフト構造の細胞内シグナル集積のプラットフォーム機能に着目して、舌扁平上皮癌の浸潤・転移におけるその役割の解明と新たな制御法の確立を目指すことが本研究の目的である。

## 3. 研究の方法

口腔扁平上皮癌 73 例の治療検体組織を対象とし、10%ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いて SphK1 および S1PR1~5 の免疫組織化学染色を行った。評価方法は、腫瘍浸潤先進部における発現陽性の腫瘍細胞の割合 (%) と感度をそれぞれ 0~3 点の 4 段階で評価し、乗じた数値 (0, 1, 2, 3, 4, 6, 9) をその腫瘍のスコア (SIS: Staining index score) とした (Liu et al., 2010)。SIS が 6 点以上を高発現群、4 点以下を低発現群に分類した。腫瘍の浸潤様式は、Grade 1、2、3、4C、4D の 5 段階で分類して評価した。SphK1 および S1PR1~5 の高発現群と低発現群における臨床病理組織学的特徴をそれぞれ検討した。

## 4. 研究成果

活性型スフィンゴ脂質として注目されている sphingosin-1-phosphate (S1P) は、生理活性物質として腫瘍細胞の細胞増殖、アポトーシス抑制が認められており、さらに浸潤や細胞移動の機能亢進に関与するとされている。S1P の産生や調節に深く関わる sphingosin kinase-1 (SphK1) は、その発現による細胞増殖、アポトーシス、血管新生、予後への影響が他臓器では報告されてきたが、口腔扁平上皮癌における SphK1 の正確な役割は明らかにされていない。そこで、口腔扁平上皮癌の部位別頻度において最も多くを占めている舌扁平上皮癌において、SphK1 の高発現群 (n=35) と低発現群 (n=38) における比較検討を行った。臨床的特徴として年齢、性別には有意差を認めなかったが、病理組織学的特徴として、SphK1 発現と浸潤様式 (grade 1~4D) を系統的に検討すると、grade 1、2 などの低 grade では腫瘍浸潤先進部の腫瘍細胞に弱く発現する傾向がみられ、grade 3、4C、4D などの高 grade では浸潤する腫瘍細胞に一致して強く発現するものと弱く発現するものとがそれぞれ確認された。また、スフィンゴシン-1-リン酸受容体 (S1PR) は、S1PR1、S1PR2、S1PR3、S1PR4、S1PR5 のサブタイプを認めるが、舌扁平上皮癌における浸潤様式との検討では、S1P1 が有意な関係性を認め ( $p=0.0324$ )、また S1P3 に関しては、pT 分類との関連性がみられた ( $p=0.0154$ )。また pT 分類は SphK1 との関係性を認め ( $p=0.0476$ )、SphK1 高発現が増殖能の強い腫瘍に一致していることから、SphK1 発現は舌扁平上皮癌の増殖との関連性を有していることが示唆された。また一方で、SphK1 発現は高分化、中分化、低分化などの分化度との関連性を認められなかった ( $p=0.487$ )。SphK1 は独立した予後決定因子ではないものの、SphK1 の高発現群が pT 分類と関係しており、臨床病理学的にも重要な影響因子の一つであると考えられた。本研究において、SphK1 の発現は浸潤様式や pT 分類などの腫瘍関連因子と関係していることから、SphK1 発現は口腔扁平上皮癌の腫瘍進展を評価するうえで重要な客観的因子となり、

予後を予測し得る可能性が示唆された。以上の結果から、SphK1 発現は舌扁平上皮癌患者の適切な治療選択の指標に役立ち、さらに治療抵抗性患者に対する今後の標的因子となり得る可能性が考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究協力者	上田 善道  (UEDA Yoshimichi)		

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