

令和 4 年 5 月 23 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K18674

研究課題名(和文) 運動による口腔癌発癌・転移の制御のメカニズムとしてのmyokineの関与

研究課題名(英文) Involvement of myokine as a mechanism for controlling oral carcinogenesis and metastasis by exercise

研究代表者

吉村 卓也 (Yoshimura, Takuya)

鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・助教

研究者番号：30726758

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)：口腔癌患者において胸鎖乳突筋の筋肉量および椎骨棘突起周囲筋肉の脂肪化が生命予後に影響することがわかり、予後予測に有用である可能性が示唆された。また、免疫不全マウスへの口腔癌細胞株移植実験において、運動することで口腔癌細胞株の生着、増殖が抑制され、マウスの生存期間も延長することがわかった。myokineを口腔癌細胞株に添加する実験においてmyokineの種類によって効果が異なり、口腔癌細胞株の増殖や遊走等に影響するmyokineが存在することがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

頭頸部癌患者の骨格筋量および質が生命予後に影響することがわかっただけでなく、頭頸部CTの撮影範囲にある筋肉が選出されたことで経過観察にも有用である可能性ある。また、動物実験の結果を踏まえると、運動による口腔癌予防効果や発癌後も積極的に運動を行うことが生命予後を改善する可能性があることが示唆された。そのメカニズムにmyokineが関与する可能性も示唆されており、治療薬としてmyokineを利用できる可能性もある。口腔癌だけでなく、多くの疾患の予防にとって適度な運動重要であり、健康寿命の延伸に向けて運動の重要性がさらに強調された。

研究成果の概要(英文)：It was found that the muscle mass of the sternocleidomastoid muscle and the fattening of the muscle around the vertebral spinous process affect the prognosis in patients with oral cancer, suggesting that it may be useful for prognosis prediction. In addition, in an experiment of transplanting an oral cancer cell line into an immunodeficient mouse, it was found that exercise suppresses the engraftment and proliferation of the oral cancer cell line and prolongs the survival period of the mouse. In the experiment of adding myokine to the oral cancer cell line, it was found that the effect differs depending on the type of myokine, and that there is myokine that affects the growth and migration of the oral cancer cell line.

研究分野：口腔外科学

キーワード：口腔癌 サルコペニア フレイル 生存 myokine

### 1. 研究開始当初の背景

超高齢社会に突入した日本では、現在も高齢化率は上昇し続けており、要介護老人の増加は大きな問題で健康寿命の延伸が喫緊の課題となっているだけでなく、口腔癌患者の高齢化も著しい。これまで加齢現象とされ、問題とならなかった現象が要介護状態への進行と関連するサルコペニア・フレイルという病態として認識され、様々な癌においてその予後との関係が報告され始めている。これまでも無意識のうちにサルコペニア・フレイルは治療選択に影響してきたかもしれないが、摂食・嚥下の中心である頭頸部領域では、今後検討していくべき課題である事は明らかである。

骨格筋は myokine と呼ばれる蛋白を放出し、生理機能を発揮するだけでなく、癌を含む様々な疾患によって myokine 分泌調整不全が引き起こされることが報告されている。様々な疾患への関与が報告され始めた myokine の口腔癌制御への関与を検討することは予後予測だけでなく、治療法の選択や再発予防のための運動療法の意義、治療薬としての myokine の有用性など多くの可能性を秘めている。

### 2. 研究の目的

骨格筋・運動と口腔癌の関係を明らかにするための基盤となる研究として、指標となる頭頸部筋肉の選出や関連する myokine の選出を行うこと。

### 3. 研究の方法

#### (1) 口腔癌患者予後予測に有用な頭頸部領域の筋肉の選出

対象：鹿児島大学口腔顎顔面外科で口腔扁平上皮癌の診断のもと、統一された治療方針に則り治療された患者群で治療後5年以上の経過観察を行った患者。

方法：sliceomatic<sup>®</sup>を用いて頸部筋肉の面積を計測し、評価指標としての有用性を検討。患者情報はカルテから抽出し、生存期間との関係を検討した。

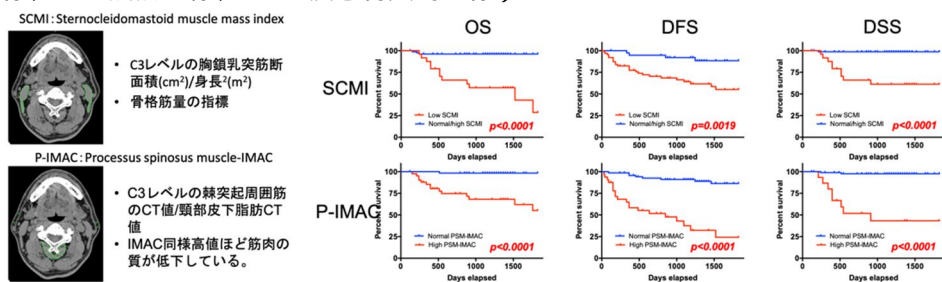
#### (2) 運動が口腔癌に及ぼす影響とそのメカニズムとしての Myokine の関与の検討

マウス舌癌モデル(同所異種移植:免疫不全マウスの舌にヒトの舌癌細胞を注射する)を用いて、運動が口腔癌の腫瘍形成、増殖、転移に及ぼす影響を検討した。

腫瘍だけでなく採血や筋肉等を採取して myokine を含む多くの因子の発現変化を確認した中から数種類の因子を選出し、口腔癌細胞株に添加してその影響(増殖、遊走)を検討した。

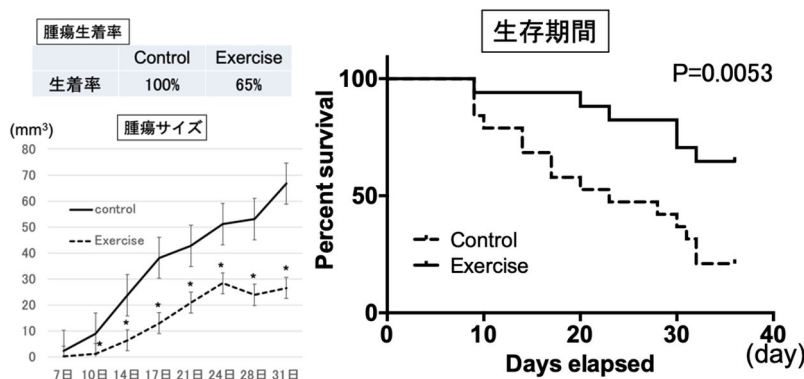
### 4. 研究成果

(1) 胸鎖乳突筋の筋肉量および頸部後方の筋肉の脂肪化が生命予後に関係していた。(OS:全生存、DFS:無病生存、DSS:疾患特異的生存)



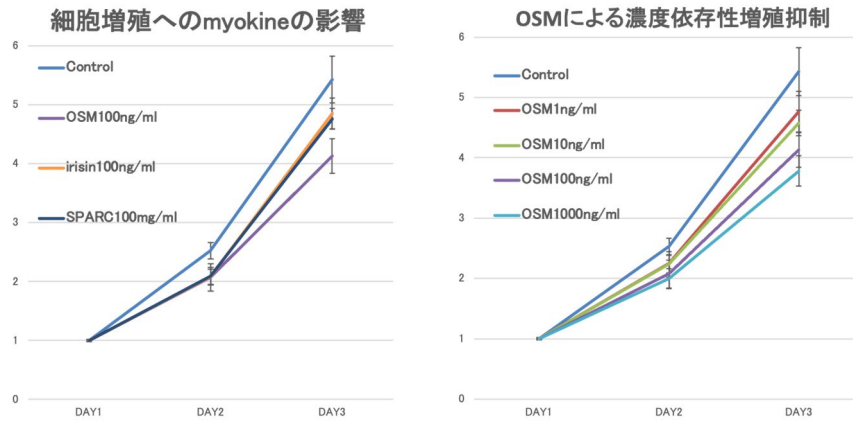
#### (2)

免疫不全マウスへの同所異種移植では、運動により口腔癌の生着率が低下し、腫瘍も大きくなりにくく、生存期間も延長することがわかった。

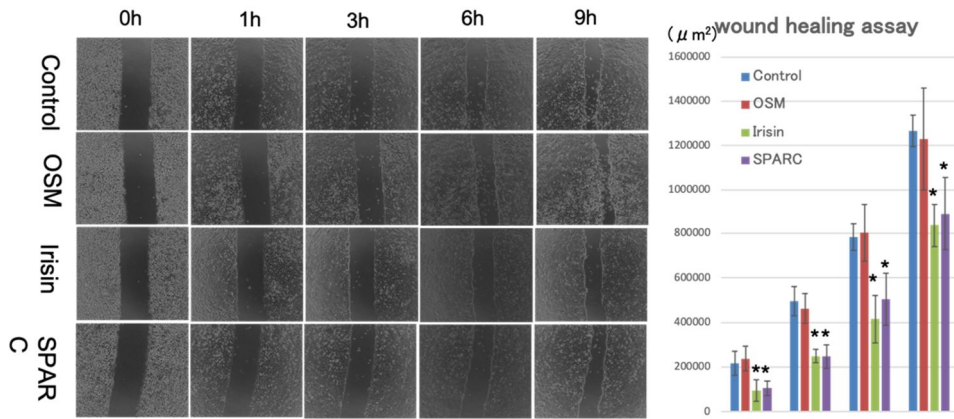


選出された myokine (OSM: Oncostatin M、Irisin、SPARC) はいずれも細胞増殖を抑制し、特に

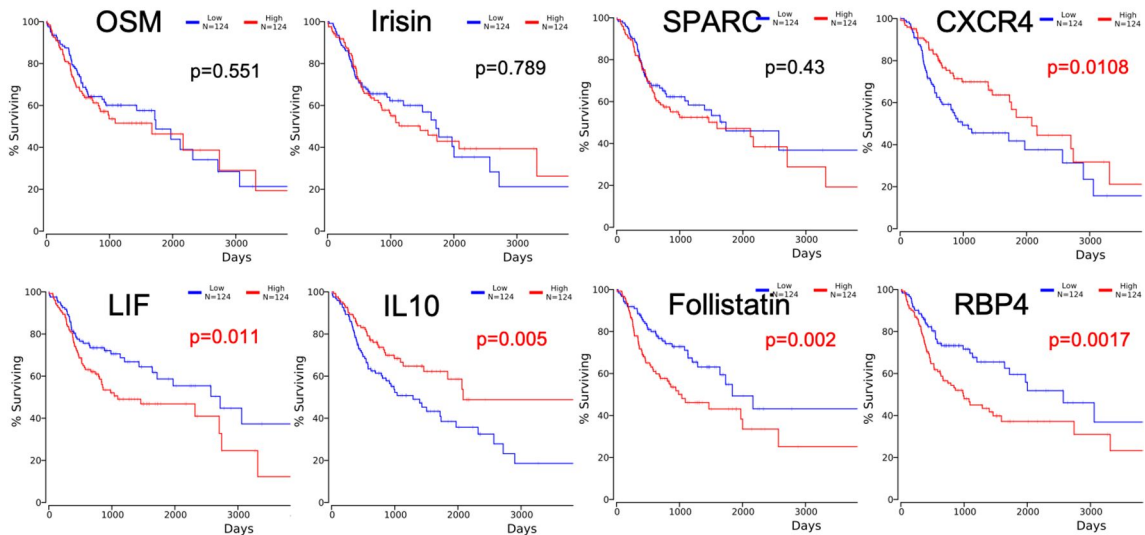
OSM では細胞抑制効果が高く、かつ濃度依存的に細胞増殖を抑制した。



Irisin、SPARC では細胞遊走能を低下させるが、OSM は影響を与えなかった。



腫瘍での OSM, Irisin, SPARC の発現はいずれも予後との関連は認められなかったが、腫瘍で発現する myokine やその受容体には予後と関連するものがあった。



運動による myokine の一過性の発現上昇と腫瘍で常時発現している意義の違いについても検討の余地があると考えられた。今後、詳細な機序解明だけでなく、舌癌発癌・転移に運動が与える影響や myokine を介した免疫系の変化が腫瘍微小環境に与える影響および免疫治療への影響を検討する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Yoshimura Takuya, Suzuki Hajime, Takayama Hirotaka, Higashi Shotaro, Hirano Yuka, Tezuka Masahiro, Ishida Takayuki, Ishihata Kiyohide, Nishi Yasuhiro, Nakamura Yasunori, Imamura Yasushi, Nozoe Etsuro, Nakamura Norifumi	4. 巻 12
2. 論文標題 Impact of Preoperative Low Prognostic Nutritional Index and High Intramuscular Adipose Tissue Content on Outcomes of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3167 ~ 3167
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12113167	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Yoshimura Takuya, Suzuki Hajime, Takayama Hirotaka, Higashi Shotaro, Hirano Yuka, Tezuka Masahiro, Ishida Takayuki, Ishihata Kiyohide, Amitani Marie, Amitani Haruka, Nishi Yasuhiro, Nakamura Yasunori, Imamura Yasushi, Nozoe Etsuro, Nakamura Norifumi	4. 巻 13
2. 論文標題 Prognostic Role of Preoperative Sarcopenia Evaluation of Cervical Muscles with Long-Term Outcomes of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 4725 ~ 4725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13184725	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 YOSHIMURA Takuya, SUZUKI Hajime, TAKAYAMA Hirotaka, HIGASHI Shotaro, HIRANO Yuka, TEZUKA Masahiro, ISHIDA Takayuki, NAKAMURA Yasunori, NOZOE Etsuro, NAKAMURA Norifumi	4. 巻 67
2. 論文標題 Impact of preoperative low prognostic nutritional index and high intramuscular adipose tissue content on outcomes of patients with oral squamous cell carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Oral and Maxillofacial Surgery	6. 最初と最後の頁 410 ~ 416
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5794/jjoms.67.410	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5件（うち招待講演 1件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉村卓也、鈴木甫、高山大生、平野憂花、東翔太郎、小野裕右、手塚征宏、石田喬之、野添悦郎、中村典史
2. 発表標題 運動による口腔癌細胞の生着・増殖抑制および生存期間の延長にはmyokineが関与する
3. 学会等名 第66回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高山大生、吉村卓也、鈴木甫、東翔太郎、平野憂花、手塚征宏、石田喬之、中村康典、野添悦郎、中村典史
2. 発表標題 口腔癌患者予後予測における頸部骨格筋断面積評価の有用性の検討
3. 学会等名 第66回(公社)日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高山大生、吉村卓也、東翔太郎、平野憂花、石田喬之、中村康典、野添悦郎、中村典史
2. 発表標題 口腔癌患者予後予測における頸部骨格筋断面積評価の有用性の検討
3. 学会等名 第40回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 東翔太郎、吉村卓也、高山大生、平野憂花、石田喬之、中村康典、野添悦郎、中村典史
2. 発表標題 口腔癌患者における手術部位感染の予測における頸部筋肉評価の有用性
3. 学会等名 第40回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉村卓也、高山大生、石田喬之、東翔太郎、平野憂花、中村康典、野添悦郎、中村典史
2. 発表標題 口腔がん患者の予後とサルコペニア
3. 学会等名 第40回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022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
---------	---------