

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 30 日現在

機関番号：32703

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21592541

研究課題名（和文）転写制御因子 CSDA のリンパ管新生阻害作用による口腔癌リンパ節転移抑制法の確立

研究課題名（英文）Establishment of inhibition of Oral cancer lymph node metastasis by suppressing lymphangiogenesis by transcription factor CSDA

研究代表者

松本 剛一（MATSUMOTO GOICHI）

研究者番号：60199867

研究成果の概要（和文）：Cold shock domain protein A（CSDA）は HRE や SRE に直接結合することにより血管新生とリンパ管新生を抑制する DNA 結合蛋白質である。本研究では CSDA の過剰発現が有意にマウス扁平上皮癌細胞の VEGF-A と VEGF-C の産生を阻害したこと、そして腫瘍増殖やリンパ節転移を抑制したことを報告している。

研究成果の概要（英文）：Cold shock domain protein A (CSDA) is a DNA-binding protein that represses angiogenesis and lymphangiogenesis by directly binding to hypoxia response element (HRE) and serum response element (SRE). This study reports that overexpression of CSDA significantly inhibits the production of VEGF-A and VEGF-C in murine SCC cells. And CSDA overexpression inhibited tumor growth and lymphnode metastasis.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：外科系歯学

科研費の分科・細目：口腔外科学一般

キーワード：CSDA・口腔癌・リンパ節転移・血管新生・リンパ管新生・VEGFs・AP-1

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌のマイクロアレイ解析からリンパ節転移に関連するいくつかの遺伝子が報告されてきたが、候補遺伝子の多くが機能的にリンパ節転移を制御するかどうかは明確にされていない。

2. 研究の目的

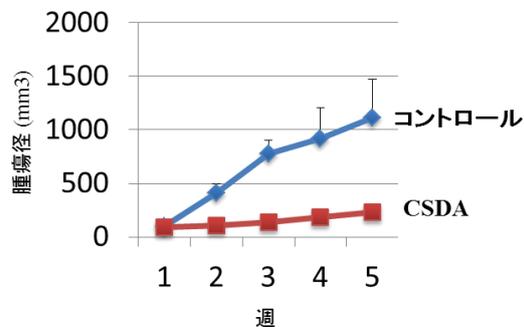
候補遺伝子として DNA 結合タンパク質である cold shock domain protein A (CSDA) に着目して、リンパ節転移抑制効果に関する機能解析を行う。

3. 研究の方法

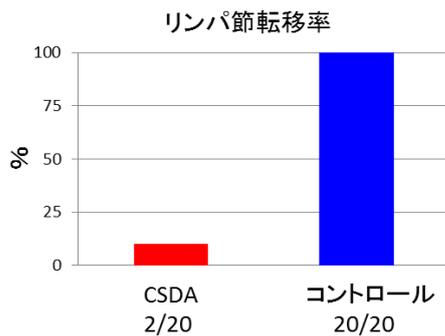
- (1) CSDAには腫瘍増殖抑制効果があるか
- (2) CSDAは腫瘍血管や腫瘍リンパ管の新生を阻害するか
- (3) CSDAは血管新生因子の産生を抑制するか
- (4) CSDAはリンパ管新生因子の産生を抑制するか
- (5) CSDAの血管・リンパ管新生因子産生制御のメカニズムは

4. 研究成果

(1) **CSDA 過剰発現は腫瘍増殖を抑制する**
 CSDAを過剰発現させたマウス扁平上皮癌細胞(NR-S1M細胞)を皮下に移植すると、コントロール細胞に比べて、有意に腫瘍増殖抑制効果がみられた。また所属リンパ節への転移率を比較すると、コントロールに比べて有意に低下していた。

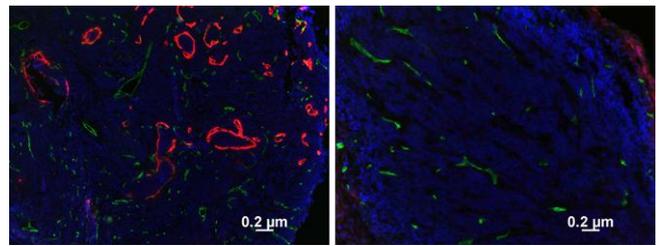


コントロール群 CSDA 群

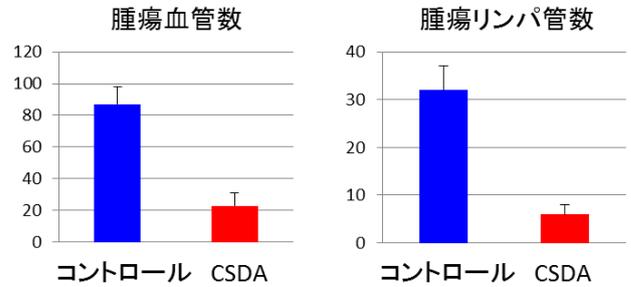


(2) CSDAは腫瘍血管と腫瘍リンパ管の新生を阻害する

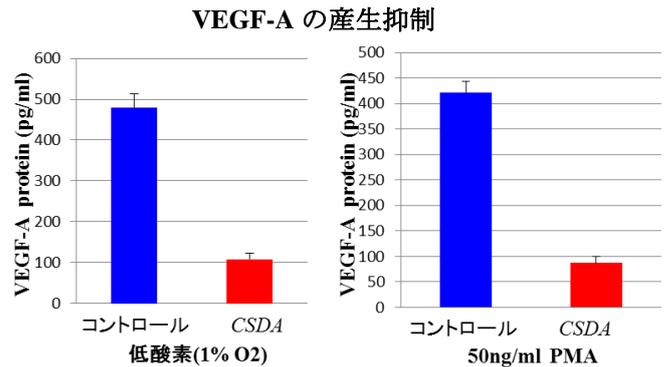
腫瘍局所の血管およびリンパ管を同定するために免疫組織学的染色を行った。コントロール群に比べてCSDA群では有意に、血管とリンパ管の新生が抑制されていた。腫瘍内の血管(緑)とリンパ管(赤)の新生



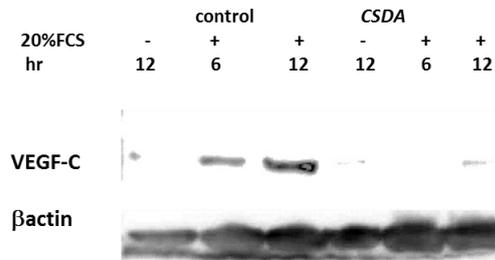
コントロール CSDA



(3) **CSDAはVEGF-Aの産生を抑制する**
 NR-S1M細胞は低酸素状態やマイトジェン(PMA)刺激により血管新生因子のVEGF-Aの産生を増加した。CSDA過剰発現細胞は刺激が加わった状態でもVEGF-Aの産生が抑制された。

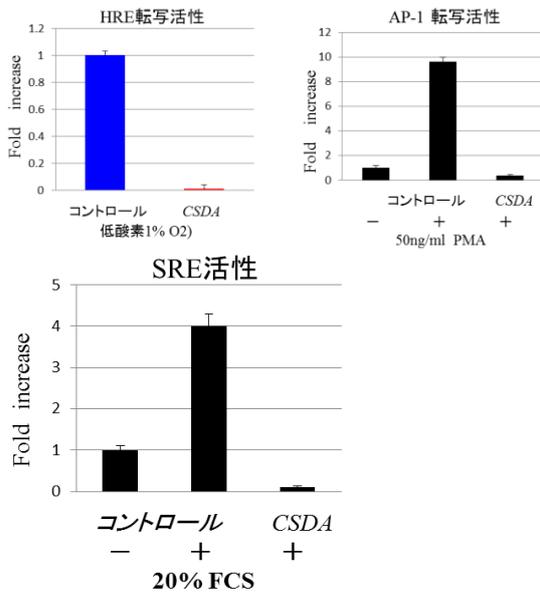


(4) **CSDAはVEGF-Cの産生を抑制する**
 NR-S1M細胞はリンパ管新生因子のVEGF-Cを産生している。そこでCSDAがVEGF-Cの産生に及ぼす影響について解析した。NR-S1M細胞は高血清(20%FCS)刺激でVEGF-Cの産生を増加するが、CSDA過剰発現細胞はVEGF-C産生増加が阻害された。



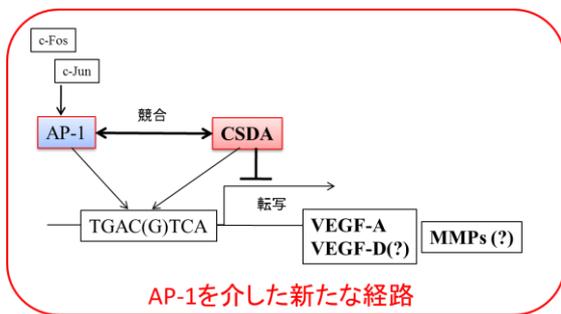
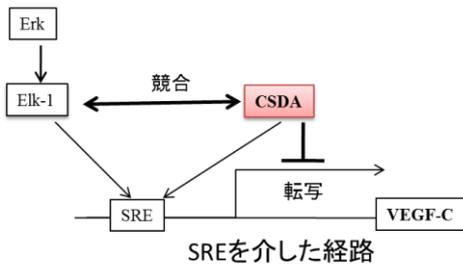
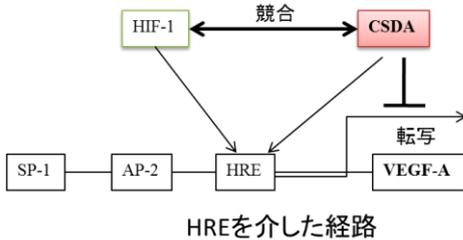
(5) CSDAは転写因子HREとAP-1の転写活性を阻害してVEGF-A産生を抑制し、転

写因子 SRE の転写活性を阻害して VEGF-C 産生を抑制することが示唆された。



まとめ

CSDA は従来から知られていた HRE および SRE 経路を介して VEGF-A、VEGF-C の産生を抑制することが明らかとなった。また新たに CSDA は AP-1 経路を介して VEGFs や MMPs の産生を制御する可能性が示唆された。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

①Matsumoto G, Yajima N, Saito H, Nakagami H, Omi Y, Lee U, Kaneda Y. Cold shock domain protein A (CSDA) overexpression inhibits tumor growth and lymph node metastasis in a mouse model of squamous cell carcinoma.

Clin Exp Metastasis. 2010. 27(7):539-547.

②Matsumoto G, Omi Y, Lee U, Kubota E, Tabata Y. NK4 gene therapy combined with cisplatin inhibits tumour growth and metastasis of squamous cell carcinoma.

Anticancer Res. 2011 Jan;31(1):105-111.

[学会発表] (計 2 件)

①松本剛一、久保田英朗：Cold shock domain protein A (CSDA) はリンパ管新生を阻害しリンパ節転移を抑制する。第 33 回日本頭頸部癌学会、2009 年 6 月 10 日、札幌

②Matsumoto G and Kubota E: Cold shock domain protein A (CSDA) inhibits lymphnode metastasis via repression of lymphangiogenesis in squamous cell carcinoma. Second World Congress of the International Academic of Oral Oncology. Toronto, July 2009.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 出願年月日：
 国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：
 発明者：
 権利者：
 種類：
 番号：
 取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
<http://kaken.nii.ac.jp/ja/p/21592541>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 剛一 (MATSUMOTO GOICHI)
神奈川歯科大学・歯学部・准教授
研究者番号：60199867

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：