

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4月27日現在

機関番号：32409

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791795

研究課題名（和文） 口腔扁平上皮癌による顎骨浸潤における BMP シグナルの関与の解明

研究課題名（英文） Elucidation of mechanism of BMP signaling in bone invasion by oral squamous cell carcinoma cells

研究代表者

進 正史（SHIN MASASHI）

埼玉医科大学・医学部・研究員

研究者番号：70549261

研究成果の概要（和文）：

口腔癌による顎骨浸潤は、患者の予後を大きく作用する要因の1つと考えられるが、その発症メカニズムはほとんど解明されていない。本申請課題では口腔癌による顎骨浸潤のメカニズムを解明することを目的とし、特に骨に含まれる骨誘導因子(BMP)の口腔癌による顎骨浸潤における役割について検討した。構成的に BMP シグナルを活性化させた癌細胞は顎骨浸潤能が亢進することが明らかとなった。本研究による口腔癌の顎骨浸潤のメカニズムの解明は、学術的意義のみならず、治療法確立の点からも有用であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：

Cancer cells in the oral cavity frequently invade alveolar bone. Although bone invasion by oral carcinoma cells is a critical factor for determination of prognosis, molecular mechanisms are unclear because an animal model in vivo of this event has not been established yet. In the present study, we examined roles of BMP signaling in bone invasion by cancer cells in vivo and in vitro. Over-expression of a constitutively active BMP receptor in vitro induced morphological changes. A cell line stably expressing a constitutively active BMP receptor, but not an empty vector, showed bone invasion in vivo. These findings suggest that BMP signaling stimulates bone invasion by cancer cells.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：機能系基礎歯科学

科研費の分科・細目：口腔生化学

キーワード：口腔癌・シグナル伝達・骨

1. 研究開始当初の背景

口腔領域の悪性腫瘍は、扁平上皮癌が最も多く、進行すると顎骨に浸潤する可能性が高い。骨には様々な増殖因子が含まれており、口腔癌が顎骨に浸潤する際に破骨細胞によって骨が吸収されると、骨微小環境中にこれらの増殖因子が放出される。放出された増殖因子は癌細胞の増殖や機能を亢進する。さらに活性化された癌細胞が破骨細胞を活性化し悪循環を作り出す。骨誘導因子 BMP は骨に含まれる増殖因子の1つであるが、口腔癌による顎骨浸潤における役割についてはほとんど研究されていない。本申請課題では口腔癌による顎骨浸潤における BMP の役割を解明することを目指した。

2. 研究の目的

口腔癌による顎骨浸潤における BMP の役割を解明することを目的とした。

BMP シグナルを恒常的に活性化する (Kanomata K *et al.* 2009 *Genes Cells* 6:695-702) 構成的活性型 BMP 受容体 BMPRIACa 細胞株を樹立し、動物実験モデルを用いて口腔扁平上皮癌細胞による顎骨浸潤に対する BMP の役割を検証した。

さらに、様々な癌細胞で活性化が報告されている NF- κ B シグナルと口腔癌の顎骨浸潤の関連についても検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 恒常的に BMP シグナルを活性化する構成的活性型 BMP 受容体を遺伝子導入した癌細胞株を樹立した。

(2) 構成的活性型 BMP 受容体を遺伝子導入した癌細胞をマウス咬筋部に移植し、顎骨浸潤能について検討した (図 1)。

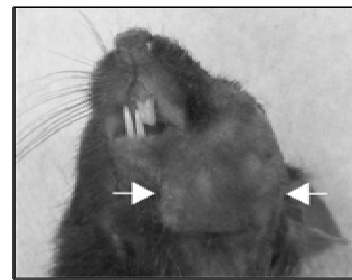


図 1

(3) ヒト口腔扁平上皮癌患者における NF- κ B のサブユニットの一つである p65 および、p65 の活性型である 526 番目セリンのリン酸化の発現を免疫染色により検討した。

(4) マウス口腔扁平上皮癌細胞株 SCCVII 細胞をマウスの咬筋部に移植する顎骨浸潤モデルにおいて NF- κ B 選択的阻害剤である NBD ペプチドの効果を検討した。

4. 研究成果

(1) 恒常的に BMP シグナルを活性化する構成的活性型 BMP 受容体を癌細胞に遺伝子導入すると、癌細胞を BMP 刺激した場合と同様に細胞の形態変化が誘導された。

(2) 構成的活性型 BMP 受容体を遺伝子導入した癌細胞をマウス咬筋部に移植したところ、親株と比較し顎骨浸潤が亢進した (図 2)。

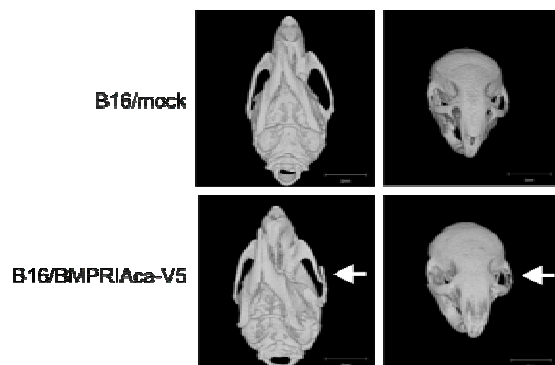


図 2

(3) ヒト口腔扁平上皮癌患者における p65 の発現は、正常口腔扁平上皮細胞と比較し高くなった。

(4) p65 の活性型 526 番目セリンのリン酸化は、分化の亢進した腫瘍細胞、間葉系細胞、破骨細胞で認められた。

(5) NBD ペプチドの投与によって癌細胞による顎骨破壊が抑制された。NBD ペプチドの投与群では RANKL の発現抑制による破骨細胞数の減少、癌細胞のアポトーシスの増加が認められた。

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 5 件)

(1) Selective inhibition of NF- κ B suppresses bone invasion by oral squamous cell carcinoma in vivo. Furuta H, Osawa K, Shin M, Ishikawa A, Matsuo K, Khan M, Aoki K, Ohya K, Okamoto M, Tominaga K, Takahashi T, Nakanishi O, Jimi E. Int J Cancer. 2012, in press. 査読あり。

(2) Identification and functional analysis of Zranb2 as a novel Smad-binding protein that suppresses BMP signaling. Ohte S, Kokabu S, Iemura S, Sasanuma H, Yoneyama K, Shin M, Suzuki S, Fukuda T, Nakamura Y, Jimi E, Natsume T, Katagiri T. J Cell Biochem. 2012, 113;808-814. 査読有り。

(3) The inhibition of RANKL/RANK signaling by osteoprotegerin suppresses bone

invasion by oral squamous cell carcinoma cells. Shin M, Matsuo K, Tada T, Fukushima H, Furuta H, Ozeki S, Kadowaki T, Yamamoto K, Okamoto M, Jimi E. Carcinogenesis. 2011, 32;1634-1640. 査読有り。

(4) A novel mutation of ALK2, L196P, found in the most benign case of fibrodysplasia ossificans progressiva activates BMP-specific intracellular signaling equivalent to a typical mutation, R206H. Ohte S, Shin M, Sasanuma H, Yoneyama K, Akita M, Ikebuchi K, Jimi E, Maruki Y, Matsuoka M, Namba A, Tomoda H, Okazaki Y, Ohtake A, Oda H, Owan I, Yoda T, Furuya H, Kamizono J, Kitoh H, Nakashima Y, Susami T, Haga N, Komori T, Katagiri T. Biochem Biophys Res Commun. 2011, 407;213-218. 査読有り。

(5) Suppression of BMP-Smad signaling axis-induced osteoblastic differentiation by small C-terminal domain phosphatase 1, a Smad phosphatase. Kokabu S, Ohte S, Sasanuma H, Shin M, Yoneyama K, Murata E, Kanomata K, Nojima J, Ono Y, Yoda T, Fukuda T, Katagiri T. Mol Endocrinol. 2011, 25;474-481. 査読有り。

[学会発表] (計 20 件)

(1) BMP 初期応答遺伝子の Id ファミリーにおける BMP 応答配列の同定。進正史、古株彰一郎、自見英治郎、片桐岳信。第 53 回歯科基礎医学会学術大会、2011 年 10 月 1 日、岐阜

(2) Identification of a Common BMP-responsive Element in the Id1, Id2 and Id3 Genes. Masashi Shin, Satoshi Ohte, Katsumi Yoneyama, Hiroki Sasanuma, Shoichiro Kokabu, Toru Fukuda, Eijiro Jimi, Takenobu Katagiri. 2011 ASBMR Annual Meeting, 2011年9月17日、サンディエゴ(アメリカ)

(3) BMP signaling stimulates alveolar bone invasion by melanoma cells. Masashi Shin, Hidefumi Fukushima, Hiroyuki Furuta, Kazuhiro Aoki, Masud Khan, Keiichi Ohya, Takenobu Katagiri, and Eijiro Jimi. 16th International Conference of the INTERNATIONAL SOCIETY OF DIFFERENTIATION, 2010年11月15日、奈良

(4) 口腔癌細胞の顎骨浸潤における BMP シグナル活性化の役割。 進正史、福島秀文、古田弘之、青木和広、マスードカーン、大谷啓一、片桐岳信、自見英治郎。第52回歯科基礎医学会学会学術大会、2010年9月21日、東京

(5) 口腔扁平上皮癌の顎骨浸潤モデルにおける NF- κ B シグナルによる顎骨浸潤制御機構の解明。古田弘之、 進正史、福島秀文、自見英治郎。第52回歯科基礎医学会学会学術大会、2010年9月21日、東京

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

http://www.saitama-med.ac.jp/genome/Div04_PPhysiol/index.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

進 正史 (SHIN MASASHI)

埼玉医科大学・医学部・研究員

研究者番号：70549261