

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 18 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23792355

研究課題名(和文) 口腔扁平上皮癌におけるタンパク質分解酵素と樹状細胞の役割に関する研究

研究課題名(英文) Study on the role of dendritic cells in oral squamous cell carcinoma

研究代表者

梯 裕恵 (kakehashi, hiroe)

長崎大学・医歯(薬)学総合研究科・助教

研究者番号：30452775

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では正常口腔粘膜の上皮幹細胞マーカーであるp75 neurotrophin receptor (p75NTR) に着目し、OSCCの形成や分化および増殖にどのように関与しているかを検索した。そのため、まずOSCCおよびその前癌病変である口腔白板症(oral leukoplakia: OL)の生検材料におけるp75NTRの発現を免疫組織化学的に解析し、上皮性異形成やOSCCの組織学的悪性度との関連について検討を行った。さらに、OSCC細胞株を用いて、その発現および機能について検討した。

研究成果の概要(英文)：Recent studies have demonstrated that the p75 neurotrophin receptor (p75NTR) is a useful marker of keratinocyte stem cells. Although the stem cell markers of original normal tissue have been used to identify cancer stem cells in a variety of cancers, the expression and function of p75NTR have been poorly understood in oral squamous cell carcinoma (OSCC). The objective of this study is, thus, to examine p75NTR expression immunohistochemically in oral leukoplakia (OL), the most frequent precancerous lesion, and OSCC, and to reveal the usefulness of p75NTR as a marker for undifferentiated cancer cells and a novel prognostic factor for OSCC patients.

研究分野：歯学

科研費の分科・細目：外科系歯学

キーワード：口腔扁平上皮癌 樹状細胞 上皮幹細胞 口腔白板症 癌幹細胞 免疫療法

様式 C - 19、F - 19、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、癌は initiation (起始) promotion (促進) progression (進行) という過程を経て、長期間かけて遺伝子変異が蓄積され、徐々に癌化が進んでいく多段階発癌説 (multi step carcinogenesis) に基づいて発生すると考えられている。組織幹細胞は自己複製能を有するため、生体内に長期間存在し、遺伝子変異が多段階的に蓄積していく可能性がある。そのため、組織幹細胞は多段階発癌説における標的細胞として注目すべき細胞であると考えられる。

口腔扁平上皮癌の前癌病変であると考えられている口腔白板症は、その癌化率が約 10% 前後である。口腔白板症は上皮内に様々な程度の異形成が認められるものもあり、WHO 分類では基底層が数層にわたって肥厚するほど異形成が強く、癌化する可能性が高いとされている。この「基底層の肥厚」という現象が組織幹細胞である上皮幹細胞の維持や分化の制御機構に何らかのシステム障害が生じ、分化の方向が決定されず、基底層の細胞が増殖したものの結果であると考えられ、さらに、分化制御機構の破綻が生じると細胞は癌化し、基底膜を破壊して浸潤すると推測される。この分子メカニズムについては以前より p53 の発現および機能を中心に研究が行われてきたが、いまだ明らかにされていない。

2. 研究の目的

本研究では正常口腔粘膜の上皮幹細胞マーカーである p75 neurotrophin receptor (p75NTR) に着目し、OSCC の形成や分化および増殖にどのように関わっているかを検索した。

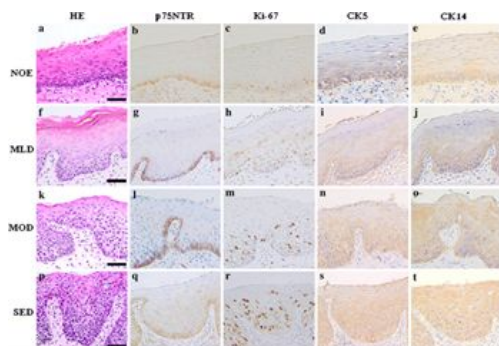
3. 研究の方法

口腔白板症および口腔扁平上皮癌の生検材料における p75NTR の免疫組織化学的検討

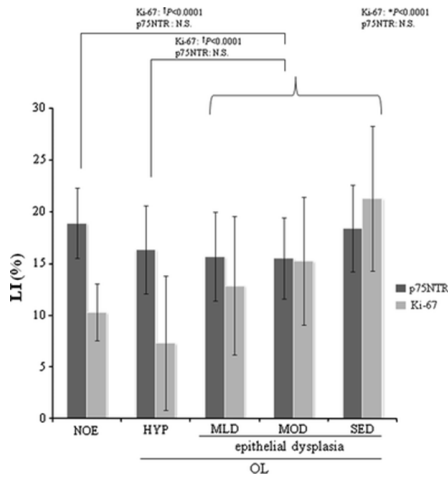
正常口腔粘膜上皮 (normal oral epithelium: NOE)、OL および OSCC の生検材料における p75NTR、細胞増殖活性のマーカーである Ki-67、上皮基底細胞のマーカーである cytokeratin 5 (CK5) の発現を免疫組織化学的に検索した。

4. 研究成果

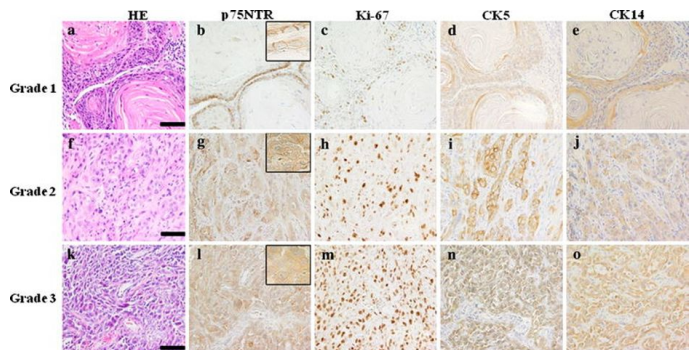
NOE では p75NTR は上皮基底層のみに、Ki-67 は主に傍基底層に、そして CK5 は上皮基底層に発現が認められた。OL においては、軽度異形成 (mild dysplasia: MLD)、中等度異形成 (moderate dysplasia: MOD)、および重度異形成 (severe dysplasia: SED)



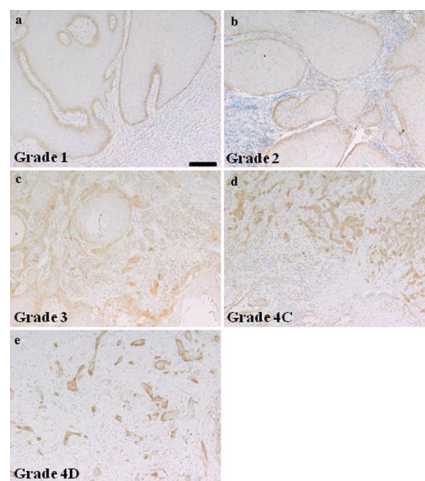
と上皮性異形成の程度にかかわらず、p75NTR の発現は NOE と同様上皮基底層のみに発現していた。しかし、Ki-67、CK5 は上皮異形成の程度が高度になるにつれて、発現率が高くなっていった。

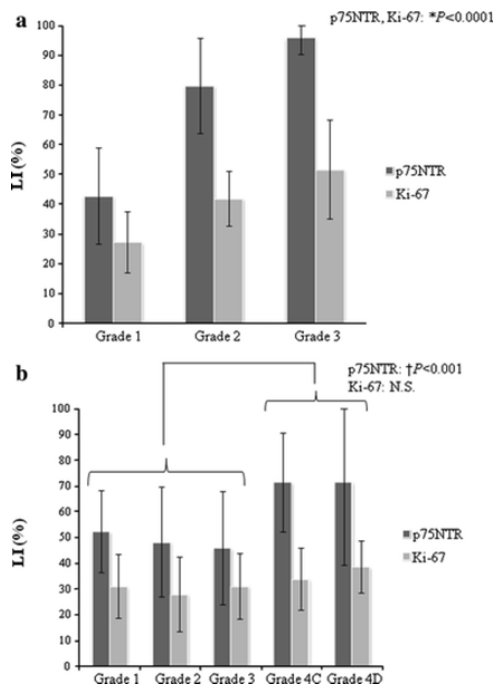


OSCC においては、高分化型ではこれらが癌胞巢の最外層に限局して発現していたが、中分化および低分化型 OSCC ではほぼすべての癌細胞に発現が認められた。



また、p75NTR 陽性率と臨床病理組織学的所見との関連を検討したところ、分化度においては低分化な OSCC ほどこれらの陽性率が有意に高くなり、浸潤様式においても grade が高いほど p75NTR 陽性率は有意に高かった。





### 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0件)

〔学会発表〕(計5件)

松原良太、川野真太郎、梯 裕恵、中村誠司ら 口腔扁平上皮癌における Np63 の発現と機能 第 55 回 日本口腔外科学会総会・学術大会(千葉) 2010 年 10 月 16 18 日

Ryota MATSUBARA, Shintaro KAWANO,

, Hiroe KAKEHASHI, Seiji NAKAMURA *et al.*

Possible involvement of Np63 in proliferation and differentiation of OSCC. 10<sup>th</sup> Congress of the European Association of Oral Medicine incorporating the World Workshop on Oral Medicine (London, England), 21<sup>st</sup> -25<sup>th</sup> September, 2010

Takahiro KIYOSUE, Shintaro KAWANO, Hiroe KAKEHASHI, Seiji NAKAMURA *et al.*

Immunohistochemical localization of p75NTR in oral leukoplakia and OSCC.

10<sup>th</sup> Congress of the European Association of Oral Medicine incorporating the World Workshop on Oral Medicine (London,

England), 21<sup>st</sup> -25<sup>th</sup> September, 2010

松原良太、川野真太郎、梯 裕恵、

中村誠司ら 口腔扁平上皮癌における Np63 の発現と機能

第 64 回 日本口腔科学会総会・学術大会(北海道) 2010 年 6 月 24 25 日

松原良太、川野真太郎、梯 裕恵、中村誠司ら 口腔扁平上皮癌における上皮幹細胞マーカー (p63、p75NTR) に関する研究

第 54 回 日本口腔外科学会総会・学術大会、(北海道) 2009 年 10 月 9 11 日

〔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 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

### 6. 研究組織

(1)研究代表者

梯 裕恵 (KAKEHASHI HIROE)

長崎大学病院・顎口腔再生外科・助教

研究者番号: 30452775

(2)研究分担者

( )

研究者番号:

(3)連携研究者

( )

研究者番号:

