

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 16 日現在

機関番号：11401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791740

研究課題名(和文) EMMPRINを標的とした頭頸部癌治療法の検討

研究課題名(英文) Possibility of EMMPRIN as a therapeutic target in head and neck cancer

研究代表者

鈴木 真輔 (SUZUKI, SHINSUKE)

秋田大学・医学部・講師

研究者番号：90312701

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)：EMMPRIIN/CD147による腫瘍形成機序の検討の結果、S100A9タンパク質とEMMPRIIN/CD147との相互作用が頭頸部癌細胞の遊走能を誘導することを確認した。また、EGFRおよびEMMPRIINいずれの阻害によっても細胞増殖、遊走能の抑制効果がみられたが、同時阻害により、それらの効果は増強することが確認され、EMMPRIIN/CD147の阻害によりEGFR標的治療効果が増強されることが示唆された。また臨床検体における検討では、Stage I,IIの舌癌において、浸潤最深部の癌巣におけるEMMPRIIN/CD147の発現が潜在的頸部リンパ節転移を予測する独立した因子となる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：This study revealed that EMMPRIN/CD147 mediates HNSCC migration by its interaction with S100A9. In addition, the results showed anti-tumor effect of EMMPRIN/CD147 inhibition, and also suggest the EMMPRIN inhibition increases anti-tumor effects of EGFR targeting in head and neck cancer. An analysis based on clinical samples showed that EMMPRIN expression significantly correlated with lymph node metastases of stage I and II squamous cell carcinoma of the tongue.

研究分野：医歯薬学

キーワード：癌 頭頸部癌 EMMPRIN CD147 S100A9 リンパ節転移

1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌を含む固形癌の進展の最大の特徴として、癌細胞の浸潤・転移が挙げられる。この腫瘍進展の各段階において、基底膜や周囲組織である細胞外マトリックスの分解は欠くことができない。これらを分解する主役として、マトリックスメタロプロテイナーゼ (matrix metalloproteinases; MMPs) が 1980 年代から注目されるようになり現在までに 20 種類を超える MMPs が報告されている。特に MMP-2、MMP-9 などを中心に各種癌の進展におけるその役割の解析が進められてきたが、近年、MMPs 産生誘導因子として EMMPRIN/CD147 (extracellular matrix metalloproteinase inducer: CD147) の存在が報告され、癌組織における MMP 産生の機序とともに、EMMPRIN/CD147 の腫瘍進展における促進能力の解明が急がれている。これまで我々は、頭頸部癌細胞における EMMPRIN/CD147 がその支持細胞である線維芽細胞から MMP-2 の産生および活性化を誘導することを報告し、さらに頭頸部癌細胞の遊走能を促進することを報告してきた。加えて、これまで EMMPRIN/CD147 刺激因子として可能性が指摘されていたサイクロフィリン A (cyclophilin A) が、頭頸部癌細胞における MMP-9 産生、増殖、薬剤耐性を誘導すること、さらに EMMPRIN/CD147 を介して頭頸部癌細胞浸潤を促進することを報告し、頭頸部癌における EMMPRIN/CD147 の機能解明を進めてきた。このような背景のもと、EMMPRIN/CD147 の機能を阻害することにより癌の進行を抑制できる可能性が示されるようになり、最近、EMMPRIN/CD147 を新たな治療標的とする研究が進んでいる。2009 年には EMMPRIN/CD147 を標的としたモノクローナル抗体を用いて

EMMPRIN/CD147 の機能を抑制することにより、頭頸部癌の増大が抑制され、また放射線感受性が増強することが報告された。また、2010 年には頭頸部患者から取り出した腫瘍モデルを用いて、前述と同様の抗 EMMPRIN/CD147 抗体は頭頸部癌腫瘍の ATP 産生を減少させ、アポトーシスを促進させることが確認された。さらにこの抗腫瘍効果は EMMPRIN/CD147 の発現量と相関していることを報告されている。

このように EMMPRIN/CD147 は頭頸部癌進展における機能の解明が進むとともに、前述の報告の如く新たな頭頸部癌治療標的としての可能性が示唆されてきている。しかし、これまでにその方法や適応に関する検討はいまだ十分とは言えない。今回の研究ではこれまでの我々の研究成果をもとに、新たな頭頸部癌治療の標的としての EMMPRIN/CD147 の可能性を検討することを目的とする。

2. 研究の目的

これまで我々は EMMPRIN/CD147 の頭頸部癌における MMP 産生のメカニズムおよび腫瘍形成能について報告を行ってきたが、本研究では EMMPRIN/CD147 により誘導される腫瘍形成能の機序の更なる解明に加え、EMMPRIN/CD147 の機能阻害により得られる抗腫瘍効果を確認する。また、現在までに頭頸部癌治療に用いられている治療との相乗効果の有無を検討する。またこれと同時に、頭頸部患者における EMMPRIN/CD147 の発現と予後などの臨床的検討を行い、基礎実験にて得られた結果の臨床的裏付けを行う。

3. 研究の方法

1. ヒト頭頸部癌細胞を用いた in vitro での実験：ヒト頭頸部癌細胞株を用い EMMPRIN/CD147 により引き起こされる

腫瘍形成能の詳細な解析を行う。

2. EMMPRIN/CD147 機能を阻害された頭頸部癌細胞を用いての実験：

EMMPRIN/CD147 機能を阻害した頭頸部癌細胞における腫瘍形成能の変化を検討する。従来の治療標的と同時に EMMPRIN/CD147 機能を阻害することにより、EMMPRIN/CD147 阻害がこれまでの治療にもたらす増強効果を検討する。

3. 臨床検体を用いた検討：手術標本など頭頸部癌患者から採取した腫瘍を用い EMMPRIN/CD147 の発現量と予後の関係を検討する。

4. 研究成果

EMMPRIN/CD147 を介した頭頸部癌進展の機序の解明を目的とし、近年 EMMPRIN/CD147 の新たなリガンドとして報告された S100A9 タンパク質と EMMPRIN/CD147 との相互関係についての検討を行った。この結果、S100A9 は EMMPRIN/CD147 との相互作用により頭頸部癌細胞の遊走能を誘導することが確認された。また、最近 Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) を標的とした分子標的薬が頭頸部癌治療に導入されているが、今回はこの EGFR 阻害と同時に EMMPRIN/CD147 阻害を行うことによる抗腫瘍効果の検討を行った。我々は過去の研究において、頭頸部癌細胞では EGFR 刺激によって誘導されるマトリックスメタロプロテアーゼ-9 (MMP-9)の産生や細胞浸潤能を EMMPEIN が媒介していることを報告しているが、今回の検討の結果、EGFR、EMMPRIN/CD147 いずれの阻害によっても細胞増殖、遊走能の抑制効果がみられたが、これらを同時阻害することにより、それらの効果は増強することが確認された。

これは EGFR 標的治療効果が EMMPRIN/CD147 の阻害により増強されることを示唆するものであった。さらに頭頸部癌患者における EMMPRIN/CD147 発現の臨床臨床的意義を検討するため、舌癌の手術検体における EMMPRIN/CD147 の発現と頸部リンパ節転移との関係について検討を行った。この結果、Stage I,II の舌癌において、浸潤最深部の癌巣における EMMPRIN/CD147 の発現が潜在的頸部リンパ節転移を予測する独立した因子となる可能性が示された。

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 1 件)

Shinsuke Suzuki, Kazuo Ishikawa.

Combined inhibition of EMMPRIN and epidermal growth factor receptor prevents the growth and migration of head and neck squamous cell carcinoma cells.

Int J Oncol. ;44(3):912-7.2014

[学会発表](計 8 件)

Shinsuke Suzuki, Kazuo Ishikawa.

EMMPRIN mediates EGFR-induced HNSCC MMP-9 expression and invasion. 8th International Conference on Head and Neck Cancer, July 21-25, Toronto, Canada, 2012

鈴木真輔, 石川和夫. EMMPRIN は EGFR の腫瘍形成を媒介する. 頭頸部癌学会 6月 松江, 2012

Shinsuke Suzuki, Kazuo Ishikawa.

Combined inhibition of EMMPRIN and

epidermal growth factor receptor abrogates growth and migration of head and neck squamous cell carcinoma cells. AACR Annual Meeting, April 6-10, Washington DC, USA, 2013

鈴木真輔, 石川和夫. 頭頸部扁平上皮癌の細胞増殖制御に対する EMMPRIN と EGFR の阻害効果. 第 114 回 日耳鼻総会 5 月 15-18 日 札幌, 2013

鈴木真輔, 本田耕平, 石川和夫. 中咽頭扁平上皮癌における EMMPRIN の発現と予後に関する検討. 第 37 回 頭頸部癌学会 6 月 13-14 日 東京, 2013

Shinsuke Suzuki, Kazuo Ishikawa. S100A9 induces head and neck squamous cell carcinoma migration through its interaction with CD147/EMPRIN. IFHNOS 5th WORLD CONGRESS AND AHNS ANNUAL Mtg. New York, July, 2014

鈴木真輔, 石川和夫. 頭頸部扁平上皮癌における S100A9 と CD147/EMMPRIN の役割. 第 115 回 日本耳鼻咽喉科学会総会 5 月 福岡, 2014

鈴木真輔, 石川和夫. 舌扁平上皮癌 T1、T2 症例における頸部リンパ節転移と CD147/EMMPRIN の発現について. 第 38 回 頭頸部癌学会 6 月 東京, 2014

〔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

なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

鈴木真輔 (SUZUKI SHINSUKE)

秋田大学・医学部・講師

研究者番号 : 90312701