

令和元年6月28日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11727

研究課題名(和文) 口腔癌の浸潤・転移における低酸素応答がん幹細胞マーカーの意義

研究課題名(英文) Significance of hypoxia-responsive cancer stem cell markers in invasion and metastasis of oral cancer

研究代表者

比地岡 浩志 (Hijioka, Hiroshi)

鹿児島大学・医歯学域附属病院・講師

研究者番号：70305150

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：口腔癌の治療において頸部リンパ節転移は最大の予後因子であり、治療成績向上にはその制御が不可欠である。そのためには転移のメカニズムを解明する必要があるが、近年、上皮間葉移行(EMT)が転移の過程で重要なステップであることが示唆され、EMTとがん幹細胞の関連性が注目されている。われわれは本研究でBRACHYURYとSOX2が口腔癌細胞においてがん幹細胞性を相乗的に促進することを見出した。この発見によりがん幹細胞表現形の発生および維持においてBRACHYURYおよびSOX2に関連する遺伝子またはタンパク質ネットワークの重要性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔癌の治療において頸部リンパ節転移は最大の予後因子であり、治療成績向上にはその制御が不可欠である。そのためには転移のメカニズムを解明する必要があるが、その詳細は未だ不明な点が多い。本研究において転移に必須であるEMTおよびがん幹細胞性の獲得、維持にBRACHYURYおよびSOX2が重要な役割を果たすことが明らかになり、これらを制御することで浸潤・転移を防ぐ新たな治療方法の開発に繋がることを期待できる。

研究成果の概要(英文)：Cervical lymph node metastasis is the greatest prognostic factor in the treatment of oral cancer, and its control is essential for improving treatment outcome. For that purpose, it is necessary to elucidate the mechanism of metastasis. Recently, it has been suggested that epithelial-mesenchymal transition (EMT) is an important step in the process of metastasis, and the association between EMT and cancer stem cells (CSC) has been noted. In this study, we found that BRACHYURY and SOX2 synergistically promote cancer stemness in oral cancer cells. This finding points to the importance of gene or protein networks associated with BRACHYURY and SOX2 in the development and maintenance of the CSC phenotype.

研究分野：口腔癌

キーワード：口腔癌 がん幹細胞 上皮間葉移行

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

口腔癌の治療において頸部リンパ節転移は最大の予後因子であり、治療成績向上にはその制御が不可欠である。そのためには転移のメカニズムを解明する必要があるが、その詳細は未だ不明な点が多い。近年、がんの浸潤・転移とがん幹細胞の関係が注目され、がん細胞が上皮間葉移行 (EMT) の過程でがん幹細胞様性質を獲得する可能性が示唆されている。

最近、我々は T-ボックス転写因子 BRACHYURY が EMT およびがん幹細胞表現型の強力な調節因子でありうることを示した。これらは腺様嚢胞癌細胞株において BRACHYURY ノックダウンによって効果的に抑制された。

2. 研究の目的

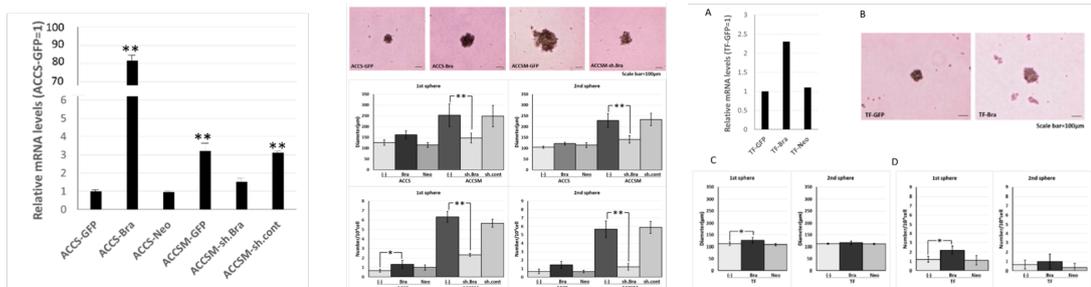
本研究では、我々はさらに口腔癌細胞株における BRACHYURY の強制発現によって BRACHYURY ががん幹細胞性の調節因子であるかどうかを試験した。

3. 研究の方法

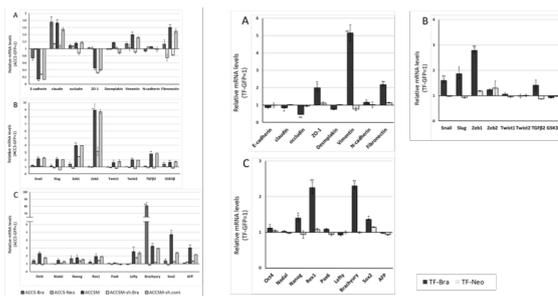
BRACHYURY、SOX2 またはその両方を口腔癌細胞株にトランスフェクトした。sphere-formation assay を用いて自己複製能に関して分析し、Real Time-PCR を用いて EMT マーカーおよび幹細胞マーカーの発現レベルを評価した。In vitro での細胞遊走および浸潤性を、それぞれ wound healing assay および tumour cell dissemination assay (腫瘍細胞播種アッセイ) を用いて評価した。

4. 研究成果

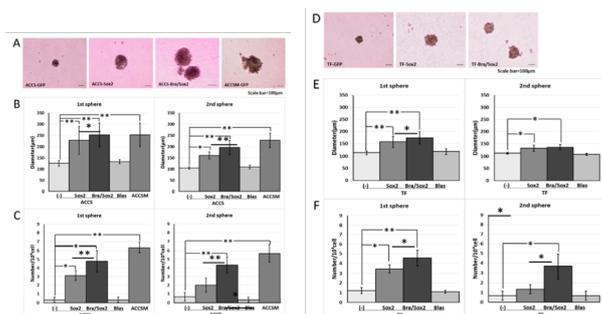
- BRACHYURY の強制発現は自己複製能を促進しないが、BRACHYURY ノックダウンは口腔癌細胞株における自己複製能を抑制した



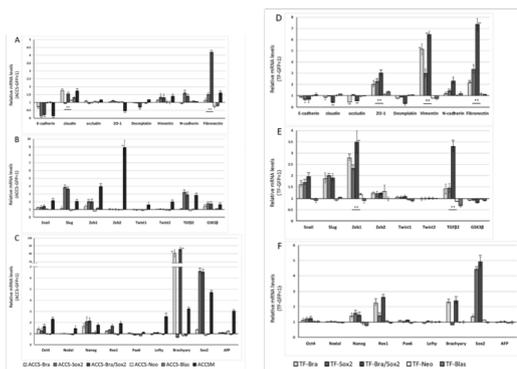
- BRACHYURY の強制発現は口腔癌細胞株において EMT 関連マーカーと幹細胞マーカーを軽度誘導した



- BRACHYURY と SOX2 の強制共発現は口腔癌細胞株において自己再生表現型を誘導し



- 4) BRACHYURY と SOX2 の強制共発現は口腔癌細胞株において EMT 関連マーカーと幹細胞マーカーを誘導した



- 5) 人工 CSC 様細胞は in vitro で侵襲性表現型を発現する

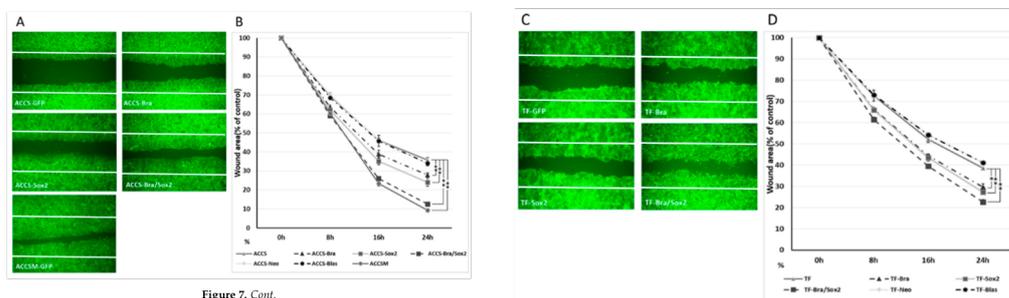


Figure 7. Cont.

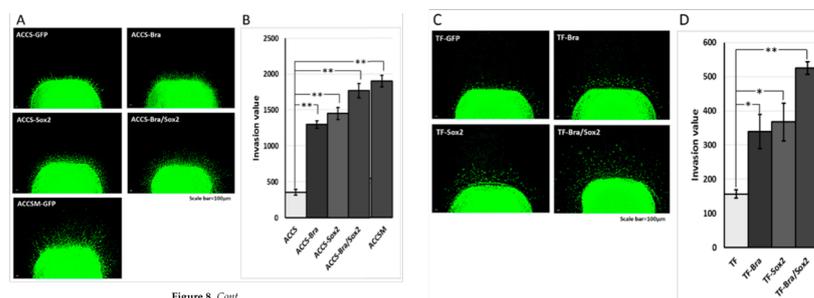


Figure 8. Cont.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① Akimoto N, Nakamura K, Hijioka H, Kume K, Matsumura Y, Sugiura T. Transfection of T-Box Transcription Factor BRACHYURY and SOX2 Synergistically Promote Self-Renewal and Invasive Phenotype in Oral Cancer Cells. *Int J Mol Sci*.16;19(11) 2018
- ② Takayuki Ishida, Hiroshi Hijioka, Kenichi Kume, Takuya Yoshimura, Akihiko Miyawaki, Etsuro Nozoe, Shigeaki Suenaga, Hiroko Indo, Hideyuki J. Majima, Norifumi Nakamura. A diagnosis system for detecting cervical lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma: Collective consideration of the results of multiple imaging modalities. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology* 29(3):210-216, 2017

6. 研究組織

(1) 研究分担者

- ① 研究分担者氏名：石田 喬之

ローマ字氏名：Ishida Takayuki

所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：医歯学域医学部・歯学部附属病院
職名：助教
研究者番号（8桁）：20404501

② 研究分担者氏名：久米 健一
ローマ字氏名：Kume Kenichi
所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：医歯学域医学部・歯学部附属病院
職名：助教
研究者番号（8桁）：60650067

③ 研究分担者氏名：濱田 大治
ローマ字氏名：Hamada Taiji
所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：医歯学域医学系
職名：特任研究員
研究者番号（8桁）：30771480

④ 研究分担者氏名：谷本 昭英
ローマ字氏名：Tanimoto Akihide
所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：医歯学域医学系
職名：教授
研究者番号（8桁）：10217151

⑤ 研究分担者氏名：中村 典史
ローマ字氏名：Nakamura Norifumi
所属研究機関名：鹿児島大学
部局名：医歯学域歯学系
職名：教授
研究者番号（8桁）：60217875

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：杉浦 剛
ローマ字氏名：Sugiura Tsuyoshi

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。