

令和元年5月30日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20579

研究課題名（和文）口腔扁平上皮癌におけるチロシンホスファターゼPRL-3の機能解析

研究課題名（英文）Function of PRL-3 in oral squamous cell carcinoma

研究代表者

吉田 祥子 (Yoshida, Shoko)

岡山大学・大学病院・医員

研究者番号：00616047

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：口腔扁平上皮癌の浸潤過程におけるPRL-3の役割を解明するための研究を行った。ヒト口腔扁平上皮癌細胞株において、PRL-3は上皮間葉転換（EMT）の過程で消失するE-カドヘリンと同様の発現パターンを示した。また、PRL-3が高発現する口腔扁平上皮癌組織の腫瘍最浸潤部においてE-カドヘリンも高発現であった。さらに、顎骨浸潤のある歯肉扁平上皮癌組織においてPRL-3は低発現であった。反対に、顎骨浸潤のない歯肉扁平上皮癌組織において、PRL-3とE-カドヘリンはともに高発現であった。これらの成果から、PRL-3はE-カドヘリンを介してEMTを抑制し、口腔扁平上皮癌の浸潤を抑制する可能性が推察される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義：本研究から、PRL-3はE-cadherinを介してEMTを抑制し、口腔扁平上皮癌の浸潤を抑制する可能性が推察された。また、PRL-3は顎骨浸潤も抑制する可能性が示唆された。

社会的意義：本研究から、PRL-3が口腔扁平上皮癌の浸潤の早期診断マーカーになることが期待でき、PRL-3を分子標的とした浸潤抑制薬開発への貢献が期待できる。

研究成果の概要（英文）：This study assessed the function of PRL-3 in the progression of oral squamous cell carcinoma. In human oral squamous cell carcinoma cell lines, PRL-3 showed an expression pattern similar to that of E-cadherin which disappears in the course of epithelial-mesenchymal transition (EMT). E-cadherin was also highly expressed in the most invasive part of the oral squamous cell carcinoma tissue in which PRL-3 is highly expressed. In addition, the expression of PRL-3 was low in gingival squamous cell carcinoma tissues with jaw bone invasion. On the contrary, PRL-3 and E-cadherin were both highly expressed in the gingival squamous cell carcinoma tissue without the jaw bone invasion. These results demonstrated that PRL-3 has a function of suppressing EMT via E-cadherin and suppress the invasion of oral squamous cell carcinoma.

研究分野：外科系歯学

キーワード：PRL-3 口腔扁平上皮癌 浸潤

1. 研究開始当初の背景

深部への浸潤や転移のある口腔扁平上皮癌は制御困難なことが多い。このような口腔扁平上皮癌に対して、近年では、分子標的治療薬 EGF (epidermal growth factor) 受容体を標的としたセツキシマブが認可され汎用されるようになった。しかし、薬剤耐性など未解明の分子メカニズムに起因する問題が残されており、口腔扁平上皮癌のすべてを制御するには至っていないのが現状であり、より有効な分子標的治療薬の開発が期待されている。

PRL-3 (Protein phosphatase of regenerating liver-3) は、肝臓の再生に関与するタンパクとして同定され、細胞増殖、分化、有糸分裂周期の調整や発癌性形質転換の機能を有するチロシンホスファターゼの1つである。研究協力者である Hassan 博士は、PRL-3 が、癌抑制遺伝子 p53 の野生型および優性阻害性変異体 (R248Q 変異体) と結合する因子であることを明らかにしている¹⁾。また、研究代表者は、Hassan 博士とともに、p53 変異体遺伝子を有する口腔扁平上皮癌組織において PRL-3 の発現が上昇することを報告した²⁾。

PRL-3 は、胃癌、大腸癌、乳癌、子宮頸癌など様々な癌組織でその発現が上昇し、不良な予後予測因子になると言われている。しかし、研究代表者は、口腔扁平上皮癌組織では、頸部リンパ節後発転移や生存率などの不良な転帰と相関せず、むしろ高分化型、および低浸潤型とされる YK 分類 1・2・3 型において高発現であることを報告した (表 1)³⁾。これらの結果は、

表1: 口腔扁平上皮癌組織におけるPRL-3の発現と臨床病理学的因子との関連

因子	PRL-3 発現		p値	
	高 (N=83)	低 (N=48)		
分化度	高分化	68	19	<0.0001
	中分化・低分化	15		
浸潤様式 (YK分類)*	1・2・3型	60	21	<0.0001
	4C・4D型	21		
原発巣再発	なし	71	45	0.155
	あり	12		
頸部リンパ節後発転移	なし	69	39	0.785
	あり	14		

*生検組織のため評価不能であった3症例を除く。

PRL-3 が癌の分化と浸潤を抑制するという興味深い知見をもたらし、PRL-3 が口腔扁平上皮癌特異的な役割を有しているという可能性を示唆した。

口腔扁平上皮癌の浸潤過程における PRL-3 の役割とそのメカニズムを解析した報告は、国内外問わず現在のところ皆無である。したがって、口腔扁平上皮癌の浸潤過程における PRL-3 の役割を解明することは、制御困難な口腔扁平上皮癌の病態を理解する上で非常に重要であると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、口腔扁平上皮癌の浸潤過程における PRL-3 の役割とそのメカニズムを解明することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では、PRL-3 が口腔扁平上皮癌の浸潤を抑制するかどうか、また、どのように口腔扁平上皮癌の浸潤を制御しているのかを明らかにするために、以下の検討を行った。

(1) In vitro における PRL-3 の口腔扁平上皮癌の浸潤へ及ぼす影響の解析

ヒト口腔扁平上皮癌細胞株(HSC-2, HSC-3, HSC-4, SAS, OSC-19)から RNA を抽出し、PRL-3 mRNA の発現を定量的 RT-PCR 法により解析した。

(2) 口腔扁平上皮癌組織における PRL-3 と EMT の関連の解析

岡山大学病院口腔外科 (病態系) で治療を行った口腔扁平上皮癌一次症例を無作為に抽出して免疫組織化学的染色を行い、PRL-3 と E-cadherin の発現を検討した。

(3) 顎骨浸潤組織における PRL-3 の発現の解析

岡山大学病院口腔外科 (病態系) で治療を行った上下歯肉癌症例を無作為に抽出して免疫組織化学的染色を行い、PRL-3 の発現と顎骨への浸潤の有無を検討した。

4. 研究成果

(1) In vitro における PRL-3 の口腔扁平上皮癌の浸潤へ及ぼす影響の解析

癌の浸潤過程において重要な役割を担う上皮間葉転換(epithelial mesenchymal transition: EMT)関連因子と PRL-3 との関連について検討した。PRL-3 mRNA が、ヒト口腔扁平上皮癌細胞株において EMT 関連因子 E-cadherin mRNA (CDHI)と同様の発現パターンを示した (図 1)。

EMT は癌の浸潤だけでなく、様々な場面で重要な役割を行っている。EMT において E-cadherin の消失は不可欠なイベントであるため、この結果は、口腔扁平上皮癌において PRL-3 が EMT を抑制している可能性を示唆した。

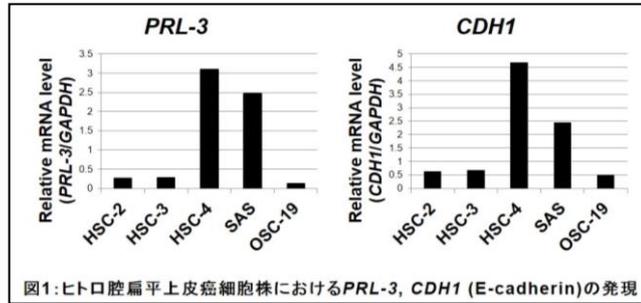


図1:ヒト口腔扁平上皮癌細胞株におけるPRL-3, CDH1 (E-cadherin)の発現

(2) 口腔扁平上皮癌組織における PRL-3 と EMT の関連の解析

PRL-3 が高発現する口腔扁平上皮癌の腫瘍最浸潤部では、E-cadherin も高発現する傾向にあることを明らかにした。

これらの成果から、PRL-3 は E-cadherin を介して EMT を抑制し、口腔扁平上皮癌の浸潤を抑制する可能性が推察される。そして、この分子メカニズムは、口腔扁平上皮癌特異的である可能性が示唆された。

(3) 顎骨浸潤組織における PRL-3 の発現の解析

腫瘍の深部への浸潤を意味する顎骨浸潤が不良な予後予測因子となる歯肉扁平上皮癌に着目し、免疫組織化学的に検討を行った。その結果、顎骨浸潤のある歯肉扁平上皮癌組織において、PRL-3 は低発現であった。また、PRL-3 と E-cadherin との関連を調べたところ、顎骨浸潤のない歯肉扁平上皮癌組織において、PRL-3 と E-cadherin はともに高発現であった。

これらの結果から、PRL-3 は顎骨浸潤も抑制することが示唆された。そして、PRL-3 が顎骨浸潤の早期診断マーカーになることが期待でき、PRL-3 を分子標的とした口腔扁平上皮癌の浸潤抑制薬開発への貢献が期待できる。

【引用文献】

- 1) 亀山武志、(中 5 名)、Hassan NMM、他. 北海道歯誌 . 29, 209-220, 2008.
- 2) Hassan NMM, (中 4 名), Yoshida S, et al. *Asian Pac J Cancer Prev.* 12 (4), 947-951, 2011.
- 3) 吉田祥子. *岡山歯会誌.* 30 (1), 1-12, 2011.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 1 件)

Yoshida Shoko, Shimo Tsuyoshi, Murase Yurika, Takabatake Kiyofumi, Kishimoto Koji, Ibaragi Soichiro, Yoshioka Norie, Okui Tatsuo, Nagatsuka Hitoshi, Sasaki Akira. The Prognostic Implications of Bone Invasion in Gingival Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Research.* 38(2): 955-962, 2018. DOI : 10.21873/anticancer.12309

〔学会発表〕 (計 1 件)

村瀬友里香、吉田祥子、Nur Mohammad Monsur Hassan、岸本晃治、長塚 仁、佐々木 朗、口腔扁平上皮癌における Phosphatase of Regenerating Liver-3 (PRL-3) の臨床病理学的意義、第 35 回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会、2017 年

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

佐々木 朗 (SASAKI Akira)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授
研究者番号：00170663

志茂 剛 (SHIMO Tsuyoshi)
北海道医療大学・歯学部・教授
研究者番号：40362991

岸本晃治 (KISHIMOTO Koji)
岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助教
研究者番号：40243480

村瀬 友里香 (MURASE Yurika)
岡山大学・大学病院・医員
研究者番号：70803708

Nur Mohammad Monsur Hassan
School of Dentistry & Health Sciences, Charles Sturt University, Orange NSW, Australia