

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：27102

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K24126

研究課題名(和文) MRONJの解決に繋げるBMP-3bが担う乳がん骨転移機構の解明

研究課題名(英文) The function of BMP3b on bone metastasis focusing MRONJ

研究代表者

柳沼 樹 (Tatsuki, Yaginuma)

九州歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：60845064

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト乳がん細胞MCF-7とマウス乳がん細胞株4T-1をBMP-3b(GDF10)で処理したところ、いずれの細胞においても増殖や移動能が有意に低下した。さらに、それぞれの細胞にBMP-3bを添加すると上皮細胞マーカーであるE-cadherinの発現量が増加し、それとは逆に間葉系細胞のマーカーであるVimentinの発現量が低下した。BMP3bはまた、TGF- β で誘導したリン酸化Smad3の発現量を減少させた。以上から、BMP-3bは上皮間葉移行を誘導することで有名なTGF- β シグナルを制御し、その結果、乳がん細胞の増殖や移動を抑制していると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで乳がん細胞とBMP3bの関連に着目した研究はほとんど皆無であったことから、本研究の学術的独自性は高い。また本研究を進展させることで、乳がんの骨転移メカニズムの一端が明らかにできれば、新たな乳がん骨転移制御法の確立に貢献できる可能性がある。さらに、将来的にビスホスホネートなどのように骨代謝回転を低下させることなく骨転移をコントロールできるようになれば、MRONJの発症を減らすことが可能となり、現在歯科界で問題となっているMRONJの解決に大きく貢献できる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we used MCF-7, human breast cancer cells, and 4T1, murine breast cancer cells. The treatment of recombinant human (rh) BMP-3b decreased the proliferation capacity assessed by CCK-8 assay in these cells and also decreased the migration capacity of cells. The treatment of rhBMP-3b increased the protein levels of E-cadherin, the maker of epithelial lineage cells while rhBMP-3b decreased the Vimentin, the maker of mesenchymal lineage cells. Moreover, rhBMP-3b suppressed the phosphorylation of Smad3 induced by the treatment of TGF- β , suggesting that BMP-3b regulates proliferation and migration of breast cancer cells though the suppression of epithelial-mesenchymal transition induced by TGF- β signaling.

研究分野：口腔外科学

キーワード：乳がん 顎骨壊死 MRONJ BMP3b GDF10

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)はビスフォスフォネート製剤(BP)や抗 RANKL 抗体などの骨吸収抑制薬使用による有害事象である。MRONJ の誘因としては乳がんなど骨転移やそれに伴う疼痛緩和のために骨吸収抑制剤が投与されているケースが多い。乳がんの骨転移のほとんどは治療不可能であり、そのため乳がんは女性のがん関連死の中でも高い割合を占めるがんの一つである。そこで本研究では乳がんの骨浸潤における BMP-3b の役割の解明を目的とする。本研究から乳がんの骨転移メカニズムの一端が明らかになり、将来的に骨代謝回転を低下させることなく骨転移をコントロールできるようになれば、MRONJ の発症を減らすことに繋がり、乳がん医療だけでなく、歯科医療に大きく貢献できる可能性がある。

2. 研究の目的

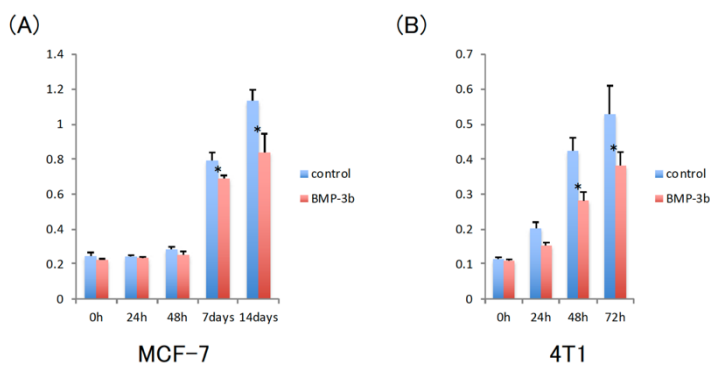
乳がん細胞の挙動に対する BMP3b の作用を検討する。

3. 研究の方法

細胞はヒト乳がん細胞株 MCF-7, マウス乳がん細胞株 4T1 を用いた。Cell counting kit-8 を用いて細胞増殖能を経時的に検討した。BMP3b 刺激を行った細胞と control 細胞 (DMSO) を比較した。BMP3b 刺激後 48 時間後のタンパク質を回収し、上皮マーカーとして E-cadherin, 間葉マーカーとして Vimentin の抗体を用いてウェスタンブロットで発現量をそれぞれ検討した。BMP3b 刺激後、リン酸化 Smad3, Smad2/3 の抗体を用いて発現量を検討した。

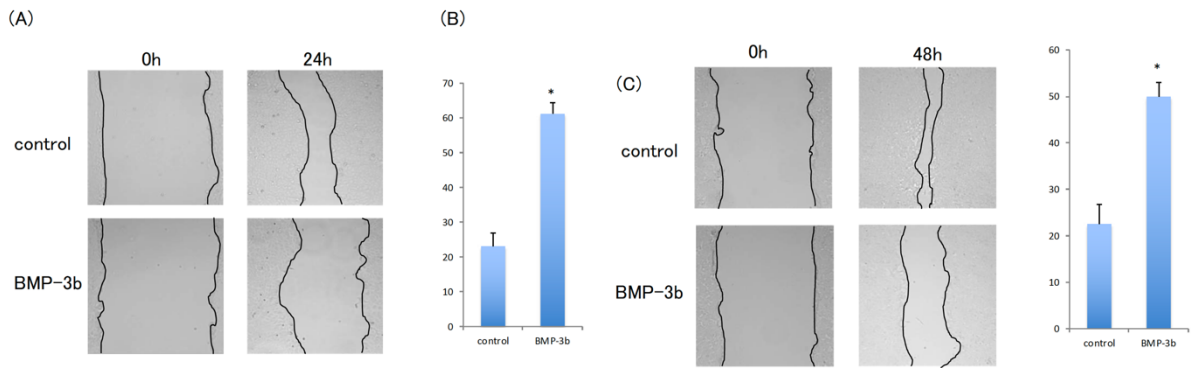
4. 研究成果

(1) 乳がん細胞株における BMP3b と増殖能



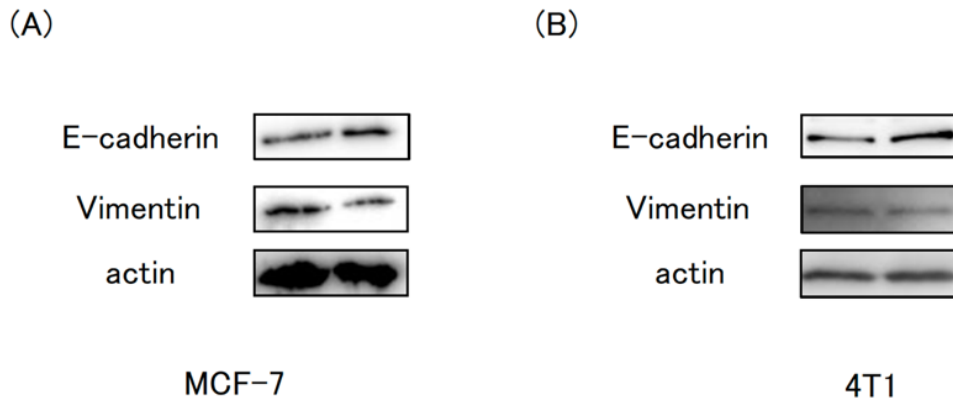
MCF-7 では、刺激後 7 日後でコントロールに比べ、BMP3b で刺激した細胞の方が有意に細胞増殖能の低下を認めた (A)。4T1 では刺激後 48 時間でコントロールに比べ BMP3b で刺激した細胞の方が、有意に細胞増殖能の低下を認めた (B)。

(2) 乳がんにおける BMP-3b と移動能



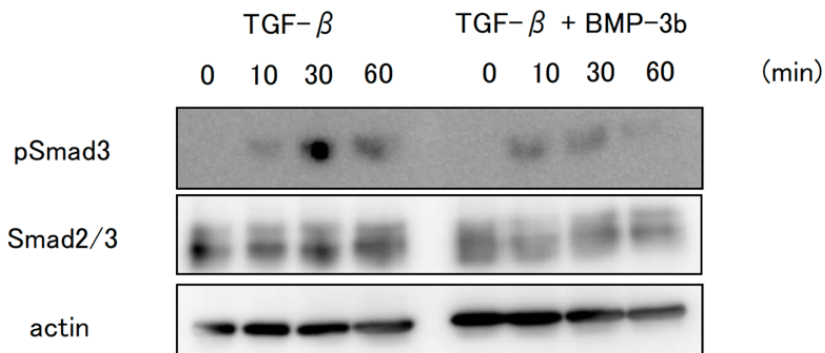
MCF-7 では刺激後 7 日でコントロールに比べ BMP3b で刺激した細胞の方が有意に細胞移動能の低下を認めた (A and B). MCF-7 では刺激後 48 時間でコントロールに比べ BMP3b で刺激した細胞の方が有意に細胞移動能の低下を認めた (C and D).

(3) 乳がん細胞株における BMP-3b と上皮性質



MCF-7, 4T1 とともにコントロールに比べ BMP3b 刺激において E-cadherin の発現上昇, Vimentin の発現低下を認めた (A and B).

(4) 乳がん細胞株における BMP3b と Smad3 のリン酸化



4T1 において TGF-β 刺激後 30 分でリン酸化 Smad3 の発現ピークを迎えた. TGF β と BMP3b とともに刺激した細胞では刺激後 10 分でリン酸化 Smad3 の発現ピークを迎えた. また, TGF β と BMP3b とともに刺激した細胞では TGF β 単独刺激細胞に比べリン酸化 Smad3 の発現量が低下していた.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 柳沼 樹、水田 奏、吉賀 大午、吉岡 泉、古株 彰一郎、富永 和宏
2. 発表標題 BMP-3bは、乳がん細胞の細胞増殖・移動能に關与する
3. 学会等名 第64回公益社団法人日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に關連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------