

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 15 日現在

機関番号：32710  
 研究種目：基盤研究(C)  
 研究期間：2009～2011  
 課題番号：21592562  
 研究課題名(和文) 口腔扁平上皮癌に対する好中球由来内因性 TRAIL の抗腫瘍効果に関する研究  
 研究課題名(英文) Antitumor effect of neutrophil-derived TRAIL for oral squamous cell carcinoma  
 研究代表者 岩瀬 正泰 (IWASE Masayasu)  
 鶴見大学・歯学部・非常勤講師  
 研究者番号：50193743

研究成果の概要(和文)：BCGやOK-432の生物製剤は濃度依存性に好中球のTRAIL産生および遊走能を亢進した。扁平上皮癌細胞株に対してTRAILは細胞傷害性を示すが、好中球由来のTRAIL産生量では不十分であった。しかし、好中球由来TRAILで前処理した癌細胞は抗癌剤(CDDP、5-Fu)や放射線の細胞傷害性を増強した。

以上の結果から現在、臨床応用されているOK-432やBCGと化学療法(抗癌剤)や放射線療法との併用により抗腫瘍効果が獲得されることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：BCG and OK432 enhanced TRAIL production and chemotaxis of neutrophils in a dose-dependent manner. Although TRAIL derived from neutrophils was insufficient cytotoxicity for squamous cell carcinoma cells, TRAIL from neutrophils possessed a priming effect for anti-tumor drugs or irradiation-induced cytotoxicity. These results are suggested that a combination of OK-432 and conventional therapy such as anti-tumor drugs and irradiation is a new anti-tumor strategy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系歯学・臨床腫瘍学

キーワード：TRAIL、好中球、アポトーシス、抗腫瘍効果

## 1. 研究開始当初の背景

我々は、リコンビナント TRAIL が扁平上皮癌

細胞にアポトーシス誘導することを示した (Int J Oncol 30:1163-1171, 2007. Oral Oncol 44:361-368, 2008. Oncol Rep 25:645-652, 2011)。

好中球由来 TRAIL が白血病細胞に対して抗腫瘍効果を発揮することが示された (Cancer Res, 64:1037-43, 2004)。しかし、固形癌への関与については明らかにされていない。近年、BCG 免疫療法によって好中球由来 TRAIL が尿路上皮癌に対して抗腫瘍効果を亢進させることが明らかになった (Cancer Metastasis Rev, 28:345-53, 2009)。

そこで、内因性 TRAIL として好中球に着目し、以下の結果を得た。末梢血由来好中球は TRAIL を産生、インターフェロン $\alpha$  や $\beta$  の添加で産生の促進がみられた。好中球からの TRAIL 分泌のみならず膜上への発現増加もみられた。更に、培養上清は扁平上皮癌細胞にアポトーシス誘導を示し、抗 DR4 や抗 DR5 などの中和抗体の存在下でアポトーシスは減少した。扁平上皮癌細胞と好中球の共培養でも同様の結果が得られた。以上のことから好中球由来 TRAIL は扁平上皮癌細胞に殺作用を示すことが示唆された。次に、OK432 は C5a や FMLP と同等の走化性因子であることが確認された。下室に扁平上皮癌細胞と OK432、上室に好中球を加えた系では、OK432 の非添加に比べて顕著に扁平上皮癌細胞にアポトーシスが誘導された。これらの結果から、OK432 によって好中球が遊走し癌細胞との接触によって、膜上の TRAIL もアポトーシス誘導することが判った。

扁平上皮癌細胞は好中球、インターフェロンと OK432 の存在によってアポトーシス誘導が亢進されることが示唆された。

## 2. 研究の目的

種々の扁平上皮癌細胞を用いて臨床適応さ

れている BCG、OK-432 およびインターフェロンによる好中球由来 TRAIL の殺作用とその作用機序について明確にする。

## 3. 研究の方法

以下の研究計画を遂行する予定である。

- 1) BCG と OK-432 の好中球由来 TRAIL の産生への影響について検索する。
- 2) BCG と OK-432 の好中球機能、特に遊走能への影響について検索する。
- 3) BCG や OK-432 処理した扁平上皮癌細胞に好中球を加えた際の殺作用について評価する。
- 4) 現在、臨床において汎用されている抗癌剤 (シスプラチン、フルオロウラシル、ドセタキセル)、放射線との併用効果について比較検討する。

## 4. 研究成果

その結果、予備実験としてインターフェロン添加による好中球 TRAIL 産生について追試、濃度依存的に増強 (図1) を確認した。

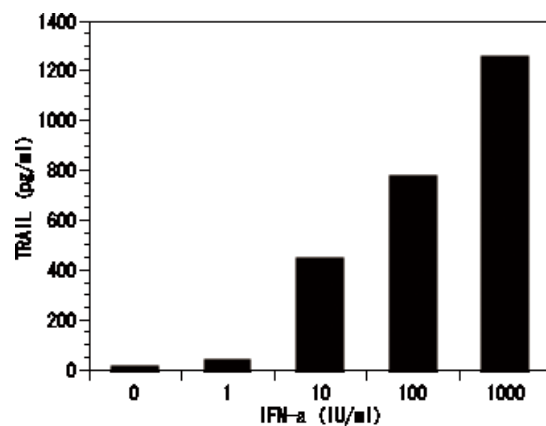


図 1

そして BCG や OK-432 の生物製剤も濃度依存性に好中球の TRAIL 産生 (図2) および遊走能 (図3) を亢進した。

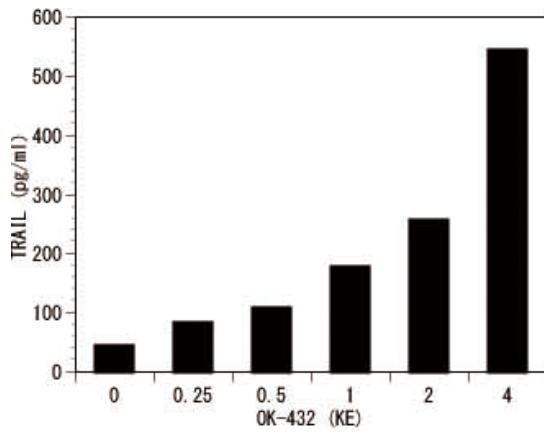


図 2

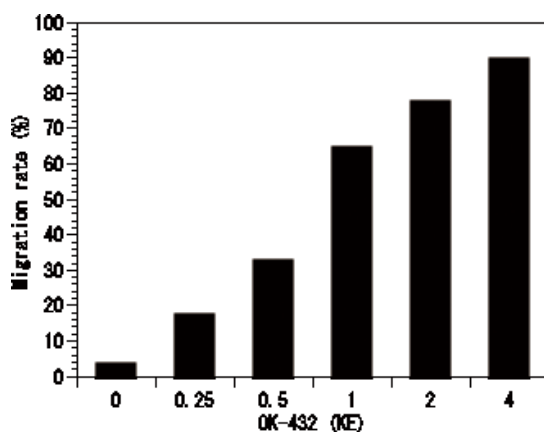


図 3

さらに、OK-432は好中球に対してIL-8の産生(図4)を増強した。即ち、走化性因子の一つにIL-8がオートクラインに参与していることが示唆された。

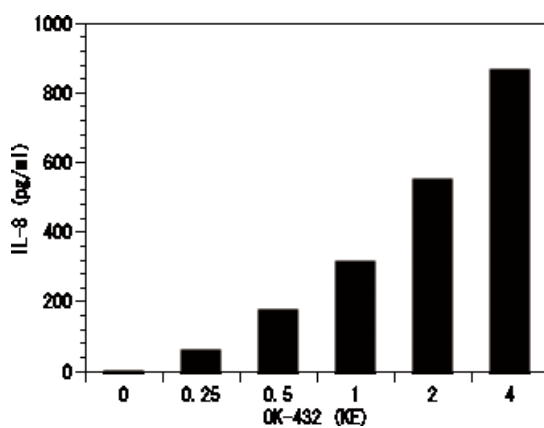


図 4

扁平上皮癌細胞株に対してOk-432処理好中球は扁平上皮癌細胞に傷害性(図5)を示した。

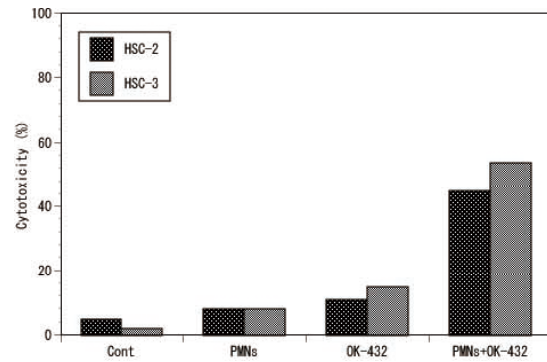


図 5

さらに、OK-432前処理した好中球は癌細胞に対して抗癌剤(CDDP、5-Fu)や放射線の細胞傷害性(図6)を増強した。すなわち、OK-432のプライミング効果が示唆された。

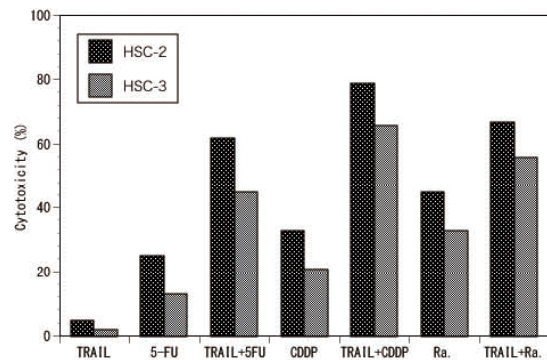


図 6

以上の結果から現在、臨床応用されているOK-432やBCGと化学療法(抗癌剤)や放射線療法との併用により抗腫瘍効果が獲得されることが示唆された。

## 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)

SAYAKA YOSHIBA, MASAYASU IWASE, SAYAKA TAKAOKA, MAKIKO UCHIDA, YUJI KURIHARA, HITOSGI WATANABE, SATORU SHINTANI, Proteasome inhibitor sensitizes oral squamous cell carcinoma cells to TRAIL-mediated apoptosis, *Oncology Reports*, 査読 25, 2011, 645-652,

DOI: 10.3892/or.2010.1127

〔学会発表〕（計 1 件）

MASAYASU IWASE, SAYAKA TAKAOKA, MAKIKO UCHIDA, SAYAKA YOSHIBA, TATSUO SHIROTA, MASASHI HATORI, SATORU SHINTANI, Enhanced susceptibility to TRAIL-mediated apoptosis in oral squamous cell carcinoma cells through down-regulation of cellular FLIP. July, 2009, 2nd World Congress of the International Academy of Oral Oncology, Toronto, Canada.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩瀬 正泰 (IWASE MASAYASU)  
鶴見大学・歯学部・非常勤講師  
研究者番号：50193743

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし