

平成 30 年 6 月 26 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11257

研究課題名(和文) ID family分化抑制因子による唾液腺癌細胞における浸潤、転移制御機構の解明

研究課題名(英文) The role of ID protein family on proliferation and invasion of salivary gland cancer cells

研究代表者

住田 知樹 (SUMIDA, TOMOKI)

九州大学・大学病院・講師

研究者番号：50314951

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：われわれはこれまでIDタンパクファミリーが腫瘍の進展に関与していることを示してきた。特に唾液腺腫瘍においてID1がその悪性形質獲得に寄与していることを研究し発表してきた。今回は他のサブタイプであるID2に関して研究を進めた。ID2が唾液腺腫瘍細胞において高発現することにより、細胞の増殖や、浸潤といった悪性形質の亢進を認めた。また、逆にID2をノックダウンすることにより唾液腺腫瘍細胞においてこれらの悪性形質は著しく抑制された。これらの結果よりIDタンパクファミリーは唾液腺腫瘍においてその進展に大きく関与している可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Inhibitors of DNA-binding (ID) proteins are negative regulators of basic helix-loop-helix transcription factors and generally stimulate cell proliferation and inhibit differentiation. We previously determined that ID1 was highly expressed in aggressive salivary gland cancer (SGC) cells in culture. Here, we show that ID2 is also expressed in aggressive SGC cells. ID2 knockdown triggers important changes in cell behavior, that is, it significantly reduces the expression of N-cadherin, vimentin and Snail, induces E-cadherin expression and leads to a more differentiated phenotype exemplified by changes in cell shape. Moreover, ID2 knockdown almost completely suppresses invasion and the expression of matrix metalloproteinase 9. In conclusion, ID2 expression maintains an aggressive phenotype in SGC cells, and ID2 repression triggers a reduction in cell aggressiveness.

研究分野：外科系歯学

キーワード：ID1 ID2 唾液腺癌 浸潤、転移

1. 研究開始当初の背景

Id タンパク (Inhibitor of DNA-binding/differentiation) は細胞の増殖の調整や分化を阻害する basic helix-loop-helix 型転写因子の抑制をしているとされている。Id タンパクは 1~4 の 4 つのサブタイプをもつが口腔癌細胞における Id2 の役割はこれまで明らかになっていなかった。

2. 研究の目的

ヒト口腔癌の組織型は約 90% は扁平上皮癌であり、残りの 10% を唾液腺癌、肉腫と言われている。残り 10% の中で肉腫が占める割合は多い物ではなく、唾液腺癌がほとんどと言っても良い。全癌腫を考えたときに、唾液腺癌の占める割合は決して多いものではなく、さらに、この癌腫は外科的切除以外の有効な治療法は現在確立されていない。

ただ、発育が遅い特徴を持つ物も多く、今までの多くの癌治療のアプローチと異なり、癌の休眠、すなわち「Dormancy」を得ることの有効性が期待できる唯一の口腔癌である。従って、癌細胞の死滅を目指す物ではなく、眠らせることを目的とした独創的なアプローチの研究を今回は計画した。

3. 研究の方法

Id2 発現を欠如した口腔扁平上皮癌細胞を用いて Id2 の細胞増殖・浸潤に及ぼす役割を調べた。Id2 発現のない唾液腺癌細胞、口腔扁平上皮癌細胞に Id2 遺伝子の導入を行い、それぞれ細胞増殖能、浸潤能、マトリックスメタロプロテアーゼの発現の解析などを行った。Id2 導入により Ca9-22 は増殖能、浸潤能ともに促進を認めた。Id2 発現細胞は Ncadherin, Vimentin の増加を認め、上皮間葉転換を認めた。MMP2、MMP9 の発現と活性亢進を認めた。免疫沈降では Id2 とジンクフィンガー転写因子である Snail ファミリーの

SNAIL1 と直接結合することが明らかとなった。

4. 研究成果

Id2 の強制発現は悪性形質の促進に働くかわかり、中でも Id2-Snail axis が浸潤能へ強く関与していることが示唆された。この結果より Id2 は口腔癌の悪性形質獲得に重要な働きをしていることが考えられた。また、Id2 抑制系の実験では Id2 高発現細胞株である唾液腺癌細胞、口腔扁平上皮癌細胞を用いて実験を行った。先に述べた強制発現系の実験とはほぼ逆の結果が得られ、間葉上皮転換がみられるなど、Id2 抑制により悪性形質も抑制された。こちらでも Id2 と Snail の相互作用は確認された。これまで明らかになっていなかった Id2 の唾液腺癌、扁平上皮癌における働きを明らかにすることができた。

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 8 件)

1. Deregulation of Nicotinamide N-Methyltransferase and Gap Junction Protein Alpha-1 Causes Metastasis in Adenoid Cystic Carcinoma.

Ishibashi K, Ishii K, Sugiyama G, Sumida T, Sugiura T, Kamata YU, Seki K, Fujinaga T, Kumamaru W, Kobayashi Y, Hiyake N, Nakano H, Yamada T, Mori Y.

Anticancer Res. 2018;38(1):187-197.

2. Introduction of ID2 Enhances Invasiveness in ID2-null Oral Squamous Cell Carcinoma Cells via the SNAIL Axis.

Kamata YU, Sumida T, Kobayashi Y, Ishikawa A, Kumamaru W, Mori Y.

Cancer Genomics Proteomics. 2016;13(6):493-497.

3. Blockade of Androgen-induced Malignant Phenotypes by Flutamide Administration in Human Salivary Duct Carcinoma Cells.

Kamata YU, Sumida T, Murase R, Nakano H, Yamada T, Mori Y.

Anticancer Res. 2016;36(11):6071-6075.

4. ID1 Controls Aggressiveness of Salivary Gland Cancer Cells via Crosstalk of IGF and AKT Pathways.

Sumida T, Kamata YU, Kobayashi Y, Ishikawa A, Mori Y.

Anticancer Res. 2016;36(8):3865-70.

5. Stimulation of the Estrogen Axis Induces Epithelial-Mesenchymal Transition in Human Salivary Cancer cells.

Sumida T, Ishikawa A, Mori Y.

Cancer Genomics Proteomics. 2016;13(4):305-10.

6. Targeting ID2 expression triggers a more differentiated phenotype and reduces aggressiveness in human salivary gland cancer cells.

Sumida T, Ishikawa A, Nakano H, Yamada T, Mori Y, Desprez PY.

Genes Cells. 2016;21(8):915-20.

7. Estrogen Enhances Malignant Phenotypes in Human Salivary Adenoid Cystic Carcinoma Cells.

Sumida T, Ishikawa A, Kamata YU, Nakano H, Yamada T, Mori Y.

Anticancer Res. 2016;36(6):2793-8.

8. Suppression of invasion and metastasis in aggressive salivary cancer cells through targeted inhibition of ID1 gene expression.

Murase R, Sumida T, Kawamura R, Onishi-Ishikawa A, Hamakawa H, McAllister SD, Desprez PY.

Cancer Lett. 2016;377(1):11-6.

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

住田 知樹 (SUMIDA Tomoki)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：50314951

(2)研究分担者

森 悦秀 (MORI Yoshihide)
九州大学・歯学研究院・教授
研究者番号：00231639

山田 朋広 (YAMADA Tomohiro)
九州大学・歯学研究院・准教授
研究者番号：60335619

中野 旬之 (NAKANO Hiroyuki)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：60511730

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()