

令和元年6月7日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K11233

研究課題名(和文)セラミドによる頭頸部癌の発生抑制と治療への新展開

研究課題名(英文) Inhibitory effects of glucosylceramide on tumorigenesis induced by a carcinogen in mice

研究代表者

藤原 和典 (FUJIWARA, Kazunori)

鳥取大学・医学部・准教授

研究者番号：90403419

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：頭頸部癌患者においては、転移再発や重複癌が予後に影響を与えるが、今回、我々は、米ぬか由来のセラミド誘導物質が腫瘍縮小効果だけでなく、頭頸部の発癌に対する予防効果を示すのが検討した。

咽喉頭発がんのためにトランスジェニックマウス化学発がん物質を飲水させ、実験群には、グルコシルセラミドを餌に混ぜて投与した。口腔咽喉頭から食道にかけて展開し組織学的に評価を行った。グルコシルセラミドを投与した群において、口腔咽喉頭から食道にかけて優位に癌および上皮内癌ともに発生が抑制されていた。グルコシルセラミドが発がん予防としての効果を有する物質になることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、グルコシルセラミドが発癌予防効果を示した。また、使用したグルコシルセラミドは植物由来の抽出物であるため、服用の安全性も高いと考えられる。そのため、本物質が発がん予防としての効果を有する物質になる可能性が期待される。

研究成果の概要(英文)：In head and neck squamous cell carcinoma, preventing recurrence and second primary cancer is required to improve prognosis. The purpose of the present study was to determine whether dietary glucosylceramide(GluCer) had anti-carcinogenic and anti-tumorigenic effects in a mouse model of HNSCC.

All CB6F1-Tg rasH2@Jcl mice were given 4-nitroquinoline 1-oxide for 24 weeks. GluCer group mice were given a mixture of the normal diet plus GluCer for 24 weeks. Epithelial regions were classified as normal tissue, carcinoma in situ (CIS), or SCC, and the number of each type of region was counted. Compared with the GluCer group mice, control group mice more frequently developed individual and multiple tumors of each type, including CIS and SCC, in the mouth, pharynx, or esophagus. Tumor development was effectively inhibited by dietary glucosylceramide derived from rice bran, indicating that this and related compounds show promise as prophylactic agents for human HNSCC.

研究分野：頭頸部癌

キーワード：頭頸部癌 セラミド 発癌予防

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

頭頸部癌では、飲酒、喫煙など様々な発がん物質によって生じることが知られている。また、頭頸部癌患者では、一般的に重複癌が20%程度認められ、field cancerizationの概念に基づく二次発がん予防も患者の予後を決定する重要な対策となる。

近年、新規アポトーシス実行分子として、セラミドやスフィンゴ脂質等の脂質メディエーターが注目されている。今までに、我々もグルコシルセラミドが頭頸部扁平上皮癌細胞株に対して腫瘍増殖抑制効果を示すことを初めて報告し、また、食品(米ぬか)由来で安全性の担保されたセラミド誘導物質の開発を進めてきた。

今回、我々は、米ぬか由来のセラミド誘導物質が腫瘍縮小効果だけでなく、頭頸部の発癌に対する予防効果を示すのか検討した。

### 2. 研究の目的

スフィンゴ脂質である米ぬかから抽出したグルコシルセラミドが、頭頸部発がんの予防効果を有するか検討すること。

### 3. 研究の方法

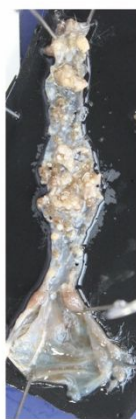
咽喉頭での発がんを促進するため、トランスジェニックマウス(CB6F1-Tg rasH2@Jcl mice)を使用した。40匹のマウスを2群に分けて、両群に化学発がん物質(4-Nitroquinoline 1-oxide (NQO))を飲水させ、コントロール群には通常餌を、実験群にはグルコシルセラミドを餌に混ぜて投与した。24週後、口腔咽喉頭から食道にかけて展開し組織学的に評価を行った。組織学的評価としては、口腔から咽頭食道にかけて形成する腫瘍を同定し、組織学的に正常組織、上皮内癌、癌と分類し、個数を計測した。そのほかに、餌消費量、飲水量、生存期間についても検討した。

### 4. 研究成果

口腔咽喉頭から食道にかけて癌および上皮内癌が発生したマウスはグルコシルセラミドを投与した群において、優位に少なかった。また、口腔咽喉頭から食道にかけて癌および上皮内癌ともに発生した腫瘍数は、グルコシルセラミド投与群において優位に抑制されていた。

両群で飲水量に差がなく、従って投与された発がん物質は差がなく実験系としても問題ないことが考えられた。なお、生存期間に両群で有意差がなかったが、発がん物質の全身への有害作用など、今後の検討課題である。

本研究にて、グルコシルセラミドの投与により、口腔咽喉頭から食道にかけて発がんが抑制されており、グルコシルセラミドが発がん予防としての効果を有する物質になることが示唆された。



NQO



NQO+Glu-Cer

図1:

口腔、咽頭、食道の組織所見

コントロール群(NQO)では、口腔、咽頭、食道に多発性に腫瘍増生を認める。グルコシルセラミド投与群(NQO+Glu-Cer)では、口腔、咽頭、食道に腫瘍を認めない。

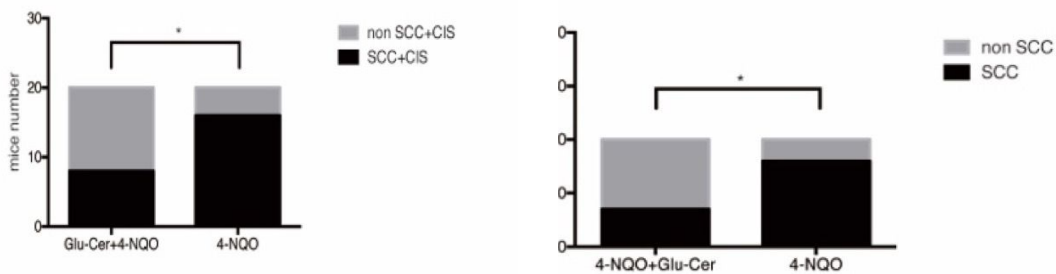


図2 腫瘍新生マウス

口腔、咽頭、食道に癌および上皮内癌が発生したマウスは、コントロール群（4-NQO）では、20匹中16匹（80%）であり、グルコシルセラミド群（Glu-Cer+4-NQO）では20匹中8匹（40%）であり、グルコシルセラミド投与群で優位に腫瘍が発生したマウスが抑制されていた。

一方、口腔、咽頭、食道に癌が発生したマウスは、コントロール群（4-NQO）で20匹中16匹（80%）であり、グルコシルセラミド群（Glu-Cer+4-NQO）で20匹中7匹（35%）であり、同様にグルコシルセラミド群で優位に癌が発生したマウスが抑制されていた。



図3 腫瘍発生数

口腔、咽頭、食道に発生した腫瘍（癌および上皮内癌）数は、コントロール群（4-NQO）では  $6.15 \pm 1.51$  であり、グルコシルセラミド投与群（Glu-Cer+4-NQO）では  $0.9 \pm 0.28$  であった。グルコシルセラミド投与により、腫瘍（癌および上皮内癌）発生数は優位に抑制されていた。一方、口腔、咽頭、食道に発生した癌の総数は、コントロール群（4-NQO）では  $4.75 \pm 1.38$  であり、グルコシルセラミド投与群（Glu-Cer+4-NQO）では  $0.65 \pm 0.23$  であった。グルコシルセラミド投与により、癌発生数は優位に抑制されていた。

〔学会発表〕(計 3 件)

1. 食餌性グルコシルセラミドの頭頸部発癌抑制効果の検討  
藤原和典, 矢間敬章, 堂西亮平, 福原隆宏, 竹内裕美  
日本耳鼻咽喉科学会、大阪、2019
2. 経口グルコシルセラミド投与による頭頸部癌抑制効果に関する臨床試験  
藤原和典, 矢間敬章, 岡崎俊朗  
スフィンゴテラピー研究会、富山、2018
3. グルコシルセラミドによる頭頸部癌の発生抑制効果  
藤原和典, 矢間敬章, 堂西亮平, 福原隆宏, 竹内裕美  
日本気管食道科学会、東京、2018

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.med.tottori-u.ac.jp/otolary/research/>

## 6 . 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：矢間 敬章

ローマ字氏名：YAZAMA, hiroaki

所属研究機関名：鳥取大学

部局名：医学部

職名：助教

研究者番号(8桁): 30444631

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。