

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2006～2009

課題番号：18390541

研究課題名 (和文) 上皮・間葉移行の解明による口腔癌の浸潤転移の制御

研究課題名 (英文) Control of invasion and metastasis via elucidation of epithelial-mesenchymal transition in oral cancer

研究代表者

鎌田 伸之 (KAMATA NOBUYUKI)

広島大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：70242211

研究分野：口腔外科学

科研費の分科・細目：外科系歯学

キーワード：扁平上皮癌, 上皮・間葉移行, 浸潤・転移, 転写因子, 遺伝子発現

#### 1. 研究計画の概要

浸潤と転移は口腔癌の重要な予後因子であり, この機構の解明と制御は重要な課題である。これまでに多数の口腔扁平上皮癌の樹立を行い種々の解析の結果, 高度浸潤型扁平上皮癌が上皮・間葉移行を獲得した細胞であること, この機構には転写因子 Snail が重要な役割を持つことなどを明らかにしてきた。上皮・間葉移行に伴って, 細胞形態の変化, 浸潤能の亢進, 蛋白分解酵素の発現上昇, さらに種々の転写因子の発現が誘導されるが, 本研究ではこれらの個々の遺伝子産物がどのように浸潤転移に関与しているのかを検討し, その発現にいたるシグナル伝達機構を解明する。

#### 2. 研究の進捗状況

(1) 上皮様形態を示し E-カドヘリンを発現している扁平上皮癌細胞, 間葉系形態を示す高度浸潤型扁平上皮癌細胞, Snail 強制発現により上皮・間葉移行が誘導された扁平上皮癌細胞を用いたマイクロアレイによる発現遺伝子解析の結果, 上皮・間葉移行に伴って変化し高度浸潤能に関連する遺伝子を 63 個同定した。

(2) 上皮・間葉移行に伴って発現が消失する遺伝子のひとつとして p63 を同定した。高度浸潤型扁平上皮癌細胞に p63 を導入すると浸潤能が抑制され, 上皮様形態を示す扁平上皮癌細胞から p63 を消失させると浸潤能が亢

進することを報告した。さらに, p63 依存的に Id3 遺伝子の発現が制御を受け, さらに Id3 によって基質分解酵素 MMP2 が発現の調節を受けることによって浸潤能が左右されることを明らかにした。

(3) これらの方法により解明された, 上皮・間葉移行に伴って誘導される浸潤能亢進の機構は, 細胞接着因子の消失, 基質分解酵素の発現上昇のみでなく上皮細胞の極性の消失とアポトーシスへ抵抗性の上昇を伴うことが明らかになりつつあり, この分野でさらに検討を行っている。

#### 3. 現在までの達成度

① 当初の計画以上に進展している。

口腔癌の浸潤様式の臨床的な分類に分子生物学的な根拠を与えた。また, p53 のファミリー遺伝子である p63 が浸潤に関与するという新しい機能を報告した。

#### 4. 今後の研究の推進方策

上皮・間葉移行による扁平上皮癌の浸潤能の亢進には, 細胞接着因子や基質分解酵素の発現上昇の他に, 上皮細胞の極性変化やアポトーシス抵抗性を伴うことを見出しており, Snail や p63 などの転写因子群のクロストークについてさらに研究を推進していく。

5. 代表的な研究成果

(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16件)

1. Higashikawa K, Yoneda S, Tobiume K, Saitoh M, Taki M, Mitani Y, Shigeishi H, Ono S, Kamata N. DeltaNp63alpha-dependent expression of Id-3 distinctively suppresses the invasiveness of human squamous cell carcinoma.

Int J Cancer. 124(12):2837-44. 2009 査読有

2. Taki M, Higashikawa K, Yoneda S, Ono S, Shigeishi H, Nagayama M, Kamata N. Up-regulation of stromal cell-derived factor-1 alpha and its receptor CXCR4 expression accompanied with epithelial-mesenchymal transition in human oral squamous cell carcinoma. Oncol Rep. 19(4):993-8,2008 査読有

3. Higashikawa K, Yoneda S, Taki M, Shigeishi H, Ono S, Tobiume K, Kamata N. Gene expression profiling to identify genes associated with high-invasiveness in human squamous cell carcinoma with epithelial-to-mesenchymal transition.

Cancer Lett. 264(2):256-64.2008 査読有

4. Higashikawa K, Yoneda S, Tobiume K, Taki M, Shigeishi H, Kamata N. Snail-induced down-regulation of DeltaNp63alpha acquires invasive phenotype of human squamous cell carcinoma.

Cancer Res. 67(19):9207-13. 2007 査読有

5. 鎌田伸之, 東川晃一郎. EMT を介した癌の高度浸潤能獲得の分子機構【EMT 研究がいま面白い 発生・癌・病態研究から見えてきた接点】細胞工学 27(4)359-62. 2008 査読無

[学会発表] (計26件)

1. 東川晃一郎, 米田進吾, 飛梅圭, 瀧雅行, 三谷佳嗣, 小野重弘, 重石英生, 鎌田伸之  
EMT 型口腔扁平上皮癌細胞の浸潤抑制因子 Id3 の解析 第67回日本癌学会総会 2008.10.29 名古屋市

2. 小野重弘, 三谷佳嗣, 東川晃一郎, 重石英生, 米田進吾, 瀧雅行, 北台靖彦, 鎌田伸之  
口腔扁平上皮癌における EMT 関連遺伝子

VEGF-C の役割と発現機構第67回日本癌学会総会 2008.10.29 名古屋市

3. 瀧雅行, 東川晃一郎, 米田進吾, 三谷佳嗣, 重石英生, 小野重弘, 鎌田伸之  
扁平上皮癌細胞における上皮・間葉移行を介した Wnt-5a による高度浸潤能獲得機構第67回日本癌学会総会 2008.10.29 名古屋市