

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007-2008
 課題番号：19592336
 研究課題名 (和文) 頭頸部扁平上皮癌における CD109 の発現と診断的意義に関する研究
 研究課題名 (英文) CD109 expression in the head and neck squamous cell carcinoma
 研究代表者
 光藤 健司 (Mitsudo Kenji)
 横浜市立大学・附属病院・准教授
 研究者番号：70303641

研究成果の概要：

CD109 の発現を口腔臨床検体を用いて免疫組織化学的に評価したところ、CD109 は扁平上皮癌(以下 SCC)で有意に高発現しており、CD109 の SCC 診断マーカーの有用性が示された。また CD109 を強制的に発現させた培養細胞の増殖能は TGF β シグナルの抑制により著しく亢進しており、癌細胞の持つ高い増殖能に関与していると思われる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,600,000	780,000	3,380,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：CD109、頭頸部扁平上皮癌、前癌病変、免疫組織化学

1. 研究開始当初の背景

名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍病理学講座の研究により、CD109 がある種の特定のヒト腫瘍細胞株と精巢にて高発現を示す cancer/testis 抗原としての特徴を持つこと、肺・食道および子宮頸癌の臨床検体を用いた定量 RT-PCR 法では、各々 SCC (扁平上皮癌) において CD109 が有意に高発現していることなどが明らかとなった。発生する癌の多くが SCC である口腔癌でさらに詳細な CD109 の発現解析を行い、SCC における CD109 のかかわりを解明することとした。

2. 研究の目的

- (1) 病理診断における CD109 抗体の SCC マーカーとしての有用性を確立する
- (2) 血清診断における分泌型 CD109 の血液腫瘍マーカーとしての有用性を確立する
- (3) CD109 の発現と SCC 発生の関係を分子生物学的に解析する

3. 研究の方法

- (1) 悪性疾患を疑い切除した口腔癌臨床検体の組織切片を、精製した抗 CD109 で免疫染色し、発現度と組織型・臨床象との相関を統計学的に検討した。

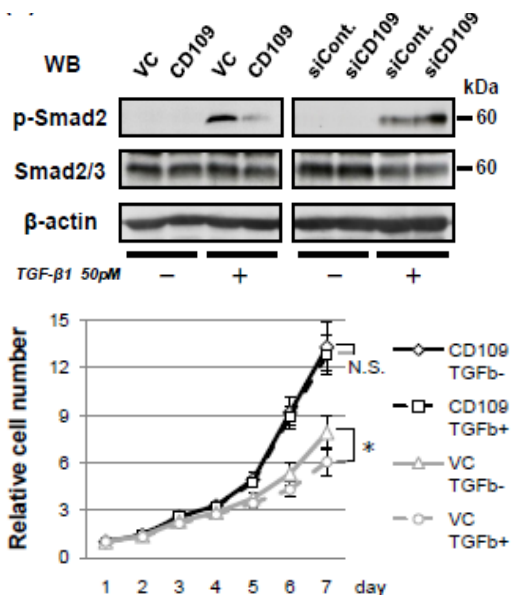
- (2)ヌードマウスへ CD109 高発現株を移植し、*in vivo* での形質および血中 CD109 の存在を評価した。
- (3)ヒト CD109 遺伝子を発現ベクターに組み込み培養細胞に発現させ、CD109 の機能および細胞の癌化との関連を検討した。

4. 研究成果

(1)口腔組織検体 124 例の CD109 発現解析の結果、各組織型における陽性例/総数は、正常:0/8 異型上皮:18/22 *in situ*:8/8 高分化 SCC:39/39 中分化 SCC:16/18 低分化 SCC:7/11 その他の口腔悪性腫瘍:4/18 となり、SCC の中でも高分化型のもので発現上昇していた。臨床像と発現について相関性を検討したところ年齢・性別での相関は認めなかった。SCC において喫煙・飲酒・Stage 分類・5 年生存率で検討したが有意な相関を認めなかった。異型上皮では 3 年の経過観察期間内に SCC へ悪性化した群で有意に発現上昇していた ($p=0.014$)

(2) CD109 高発現細胞をヌードマウス皮下へ移植する実験を試みたが、腫瘍細胞がマウスに定着せず、検討不能であった。

(3)口腔癌細胞株 SAS 細胞へ、CD109 遺伝子を組み込んで高発現クローンを樹立した。細胞増殖能を検討したところコントロール株と比較して有意に亢進していた。CD109 が TGF β 受容体複合体の一因子であるとの報告があったため TGF β シグナル伝達系 (Smad のリン酸化) への影響を検討したところ、CD109 高発現株で下流シグナルが抑制され、逆に CD109 ノックダウン細胞で下流シグナルの増強を認めた。CD109 は TGF β シグナルを抑制的に制御していることが判明



した。その他、CD109 結合タンパク質の同定を Yeast two Hybrid 法にて試みたが、細胞の癌化に結び付くと思われるタンパク質は同定できなかった。

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 3 件)

- Hagiwara S, Murakumo Y, Sato T, Shigetomi T, Mitsudo K, Tohnai I, Ueda M and Takahashi M: Up-regulation of CD109 expression is associated with carcinogenesis of the squamous epithelium of the oral cavity. *Cancer Science*, 99,1916-1923 (2008), 査読有り
- Furue H, Kumimoto H, Matsuo K, Suzuki T, Hasegawa Y, Shinoda M, Sugimura T, Mitsudo K, Tohnai I, Ueda M, Tajima K, Ishizaki K: Opposite impact of NKG2D genotype by lifestyle exposure to risk of aerodigestive tract cancer among Japanese. *Int J Cancer* 123:181-186, (2008). 査読有り
- 光藤健司, 重富俊雄, 福井敬文, 山本憲幸, 西口浩明, 齊藤昌樹, 中島英行, 宇佐見一公, 古江浩樹, 上田実, 藤内祝: 浅側頭動脈よりの超選択的動注法 (HFT法) を用いた連日同時放射線化学療法—進行口腔癌の原発温存に対する検討—. *頭頸部癌*, 33: 226-231, (2007) 査読有り

[学会発表] (計 15 件)

- Hagiwara S, Murakumo Y, Shigetomi T, Mitsudo K, Tohnai I, Ueda M and Takahashi M: CD109 expression in Oral cancer. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Nagoya, (2008)
- Furuse S, Adachi M, Ohta S, Torigoe S, Ijichi K, Murata S, Hasegawa Y, Mitsudo K, Tohnai I: Molecular mechanism in the treatment schedule of docetaxel and radiation in the head and neck carcinoma cell lines. 67th Annual Meeting of the Japanese Cancer Association, Nagoya, (2008)
- Mitsudo K: Chemoradiotherapy using new superselective intraarterial infusion for advanced oral cancer. XIXth Congress of the European Association for Cranio-Maxillofacial

- Surgery, Bologna, (2008).
- ④ 光藤健司, 西口浩明, 山本憲幸, 福井敬文, 重富俊雄, 藤内 祝: 超選択的動注化学療法 (Seldinger法とHFT法) と放射線温熱療法との併用療法にて奏効が得られた進展舌癌の一例: 第12回 関東ハイパーサーミア研究会、全身ハイパーサーミア研究会、合同学術研究会、東京、(2008)
 - ⑤ 光藤健司, 福井敬文, 東海林志保美, 岩井俊憲, 渡貫 圭, 廣田 誠, 松井義郎, 山本憲幸, 西口浩明, 重富俊雄, 上田 実, 藤内 祝: 頸部リンパ節転移を伴う進行した口腔癌に対する超選択的動注化学放射線療法と温熱療法の併用療法. 第33回日本頭頸部癌学会, 東京, (2008)
 - ⑥ 光藤健司, 重富俊雄, 福井敬文, 山本憲幸, 西口浩明, 石原俊一, 伊藤善之, 藤内 祝: 進行頭頸部癌に対する浅側頭動脈よりの超選択的動注法を用いた連日同時放射線化学療法. 第21回日本放射線腫瘍学会、札幌, (2008)
 - ⑦ 光藤健司, 岩井俊憲, 福井敬文, 廣田 誠, 渡貫 圭, 松井義郎, 小池 泉, 大村素子, 幡多政治, 藤内 祝: 口腔癌に対する超選択的動注化学放射線療法—3本以上の栄養動脈に対する治療戦略—. 第21回日本放射線腫瘍学会、札幌, (2008)
 - ⑧ 光藤健司, 福井敬文, 岩井俊憲, 渡貫 圭, 松井義郎, 小池 泉, 大村素子, 幡多政治, 栗原須生美, 藤内 祝: 頸部リンパ節転移を伴う進行口腔癌に対する超選択的動注化学療法と放射線温熱療法. 第21回日本放射線腫瘍学会 札幌, (2008)
 - ⑨ 光藤健司, 岩井俊憲, 福井敬文, 東海林志保美, 足立 誠, 廣田 誠, 渡貫 圭, 筑丸 寛, 松井義郎, 藤内 祝: 口腔癌に対する超選択的動注化学放射線療法—3本以上の栄養血管に対する治療戦略—. 第53回日本口腔外科学会総会, 徳島, (2008)
 - ⑩ 光藤健司, 重富俊雄, 福井敬文, 東海林志保美, 足立 誠, 岩井俊憲, 渡貫 圭, 廣田 誠, 松井義郎, 山本憲幸, 西口浩明, 上田 実, 藤内 祝: 頸部リンパ節転移を伴う進行口腔癌に対する超選択的動注化学療法と放射線温熱療法の併用療法. 第46回日本癌治療学会, 名古屋, (2008)
 - ⑪ 光藤健司, 福井敬文, 東海林志保美, 光永幸代, 岩井俊憲, 足立 誠, 渡貫 圭, 太田信介, 廣田 誠, 筑丸 寛, 松井義郎, 藤内 祝: 進行舌癌に対する超選択的動注化学療法と放射線療法の連日同時併用療法. 神奈川県頭頸部癌フォーラム、横浜、(2008)
 - ⑫ 光藤健司, 廣田 誠, 筑丸 寛, 渡貫 圭, 太田信介, 福井敬文, 松井義郎, 青木伸二郎, 大村 進, 藤内 祝: 医学部附属病院における歯科医師臨床研修について—隣接医学 (麻酔科, 形成外科, 放射線科) における研修. 第21回日本歯科医学会総会, 横浜, (2008)
 - ⑬ Mitsudo K, Tohnai I, Shigetomi T, Nishiguchi H, Fukui T, Yamamoto N, Sugimura T, Saito M, Ueda M: Daily concurrent chemoradiotherapy with docetaxel (DOC) and cisplatin (CDDP) using a new Superselective Intra-arterial infusion (HFT method) via superficial temporal artery for T3 and T4 head and neck cancer. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons 89th Annual Meeting, Scientific Sessions and Exhibition in conjunction with the Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, USA, (2007)
 - ⑭ 光藤健司, 重富俊雄, 西口浩明, 山本憲幸, 杉村友隆, 斎藤昌樹, 上田 実, 福井敬文, 藤内 祝: 浅側頭動脈よりの超選択的動注法を用いた連日同時放射線化学療法—複数の栄養血管を有する進展した頭頸部癌の2症例. 第183回日本口腔外科学会関東地方会, 横浜, (2007)
 - ⑮ 光藤健司, 山本憲幸, 西口浩明, 福井敬文, 岩井俊憲, 太田信介, 藤内 祝: 口腔癌に対する浅側頭動脈よりの超選択的動注法 (HFT法) を用いた同時放射線化学療法. 第45回日本癌治療学会, 京都, (2007)
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
光藤健司 (Mitsudo Kenji)
横浜市立大学・附属病院・准教授
研究者番号: 70303641
 - (2) 研究分担者
 - (3) 連携研究者
山本憲幸 (Yamamoto Noriyuki)
名古屋大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号: 60378156
上田 実 (Ueda Minoru)
名古屋大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号: 00151803
高橋雅英 (Takahashi Masahide)
名古屋大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号: 40183446

藤内 祝 (Tohnai Iwai)
横浜市立大学・医学研究科・教授
研究者番号：50172127