

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K10334

研究課題名（和文）唾液腺癌における、休眠療法の開発

研究課題名（英文）Development of dormancy therapy of salivary gland cancer

研究代表者

小林 洋輔（KOBAYASHI, Yosuke）

九州大学・歯学研究院・共同研究員

研究者番号：60636554

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：現在、ヒト口腔がんの約85%は扁平上皮癌であり、残りの15%を主に唾液腺癌、各種組織型の肉腫が占める状態である。今回これまで主に検索を行ってきた腺様嚢胞癌に加え、唾液腺癌の中でも特に予後の悪いとされる、唾液腺導管癌に焦点を置き、その治療法あるいはDormancy therapyの開発を行うことを目的とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々はこれまでに唾液腺癌でのマイクロアレイの解析などからID1遺伝子の発現の増強やタンパク発現の増強を明らかにし、発表してきた。つまり、この遺伝子発現を抑えることにより、細胞の増殖、浸潤を抑えることに成功している。一般に扁平上皮癌に比べ発育の遅い唾液腺癌では1つのKey moleculeをノックアウトすることによりその発育をさらに遅らせ、Dormancyの状態に誘導できる可能性を示唆した。

研究成果の概要（英文）：It is said, that almost 85% of human oral cancer is squamous cell carcinoma. Remaining 15% are salivary gland cancer and sarcoma. We made up our mind to development of dormancy therapy of salivary duct cancer because its survival prognosis is poor.

研究分野：口腔外科

キーワード：唾液腺癌 Dormancy アンドロゲン - アンドロゲンレセプターシステム

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現在、ヒト口腔がんの約 85%は扁平上皮癌であり、残りの 15%を主に唾液腺癌、各種組織型の肉腫が占める状態である。ヒト唾液腺癌は、一般に 5 年生存率は高いものの 10 年、20 年といった長期の生存率は惨憺たるものである。だが、これは言い換えれば、発育が他の癌腫、肉腫に比べ遅いことを意味する。つまり、発症のピークが中年期以降ということと考えると、さらに腫瘍の進展を遅らせることが出来れば腫瘍を根治に至らしめなくても担癌状態で余命を全うできる可能性があると言う事を意味する。

### 2. 研究の目的

これまでの研究にて、各種性ホルモンレセプターや標的遺伝子を絞りこみ、主に唾液腺癌を治療のターゲットとしてきた。今回これまで主に検索を行ってきた腺様嚢胞癌に加え、唾液腺癌の中でも特に予後の悪いとされる、唾液腺導管癌に焦点を置き、その治療法あるいは Dormancy therapy の開発を行うことを目的とした。

### 3. 研究の方法

口腔領域には扁平上皮癌に比べると頻度は低いが、他にも治療対象となる悪性疾患が多数ある。その中の一つが唾液腺癌である。中でも腺様嚢胞癌などはしばしば大、小唾液腺、副鼻腔などに発生する。研究代表者はこれまでもヒト唾液腺癌の研究に特に力を入れ、各種検討を行ってきた。まず、扁平上皮癌と同じく癌関連遺伝子の同定を進め解析を行ってきた。

関連遺伝子を同定することはできたが、やはり扁平上皮癌と同様、治療の一指標となり得る可能性もあるものの劇的にその発育を抑えるものは見いだせなかった。そこで、アプローチを全く変え、従来のいわゆる癌関連遺伝子と共に、性ステロイドホルモンに着目した。これには理由があり外科病理の世界において、組織型や性ステロイドホルモンレセプターの発現の類似性などがよく議論的とされるからである (Pia-Foschini et al. 2003; Wick et al. 1998)。Figure 1. に示す通り、唾液腺、乳腺のどちらが由来のものも非常に似かよっている。

先に述べたように、外科病理の世界において、組織型や性ステロイドホルモンレセプターの発現の類似性などがよく議論的とされる。しかし、実際に培養細胞や、*in vivo*での効果を見た論文はなく 2007 年にプロゲステロンシステムに関して我々が報告した以降はすべて我々の報告によるものである。

また、単一遺伝子を標的に基礎的実験を試みた報告は散見されるが、効果は十分とは言い難い。そこで我々は、前述の如く、アンドロゲン - アンドロゲンレセプターシステムおよび唾液腺癌の発育特性に目をつけた ID1 蛋白の発現抑制という二つのストラテジーを組み立てた。特にホルモン療法は、今までにない悪性唾液腺腫瘍療法への応用が期待されるとともに、これまでに無く発想も非常に独創的である。プロゲステロンシステムを用いた研究で

は *in vivo* の結果に関し論文投稿中であるが、効果はかなりのものである (Figure 2)。レセプターの発現は当然それぞれの癌によって異なるため、さらなる効果を期待し、エストロゲン、アンドロゲンを中心にホルモン療法の開発を目指す。既に研究の基礎は出来上がっており、サンプル、特殊試薬やプラスミド等の遺伝子材料も海外の連携協力者である Prof. P-Y Desprez からの入手しているため、アンドロゲン - アンドロゲンレセプターシステム、ID1 蛋白の発現抑制、いずれも有用な結果をもたらすことが出来ると考えている。

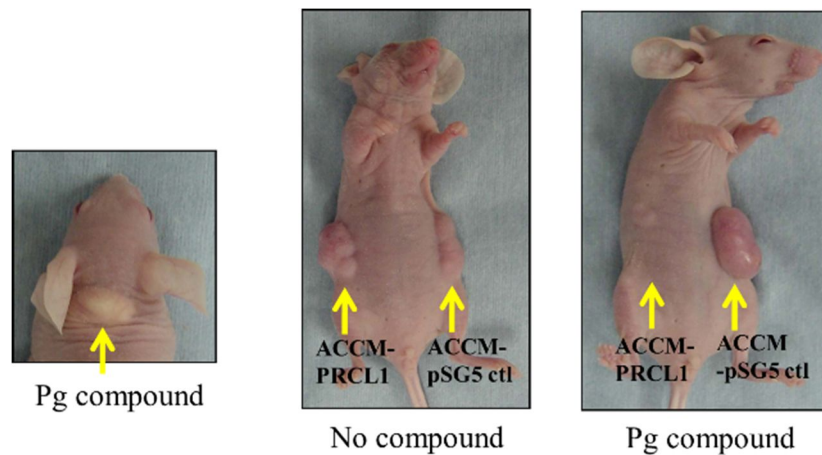


Figure 2 徐放性プロゲステロンによる腺様嚢胞癌細胞の発育抑制

唾液腺癌の細胞株は貴重であり、世界的にも数は稀少である。申請者が所属する研究室では ACC2、ACCM という同一親株に由来する浸潤転移能の異なる細胞株を所有しているほか、HSG、HSY (唾液腺導管癌細胞株) といった唾液腺腫瘍株も所有している。予備実験の段階ではあるがいずれの株も性ステロイドホルモンレセプターの発現は失っている可能性が高い。このことから腫瘍の悪性化にレセプターの喪失が関与していることが伺え、乳癌との共通点が予想される。そこで今回、腫瘍発育の抑制の標的となるものは既に解析を終え、論文投稿中であるプロゲステロン-プロゲステロンレセプターシステム、エストロゲン - エストロゲンレセプターシステムに引き続き、アンドロゲン-アンドロゲンレセプターシステムである。

#### 4. 研究成果

研究 1、2 年目では主に HSY (唾液腺導管癌細胞株) の細胞を使って、細胞レベルでの腫瘍の増殖、浸潤などの抑制を確認した後、3 年目を中心に、ヌードマウス移植腫瘍を使用し、*in vivo* での効果を確認した。いずれも実験手技は既にプロゲステロンシステムにて経験しているものがほとんどであるため、期間内に以上のことは明らかに出来ると考えている。根拠として、プロゲステロン、エストロゲンはもちろんのこと、今回、明らかにしたいアンドロゲン-アンドロゲンレセプターシステムの役割を解明するために使用する細胞、ベクターなどはそろっており効率よく実験が進められた。また、先にも述べたが、口腔がんの約 85% を占める扁平上皮癌などの癌腫では、その進行は唾

液腺癌に比べ一般に早く Dormancy を得る事は難しい。ひとつの理由としては進行に伴い、様々な遺伝子変異が蓄積し、もはや 2、3 個の遺伝子操作をするのみでは、腫瘍発育に追いつかないことが考えられる。しかし、我々はこれまでに唾液腺癌でのマイクロアレイの解析などから ID1 遺伝子の発現の増強やタンパク発現の増強を明らかにし、発表してきた (T Sumida, PY Desprez. et al. *BMC Cancer* 201313:141, 2013)。つまり、この遺伝子発現を抑えることにより、細胞の増殖、浸潤を抑えることに成功している。一般に扁平上皮癌に比べ発育の遅い唾液腺癌では 1 つの Key molecule をロックアウトすることによりその発育をさらに遅らせ、Dormancy の状態に誘導できる可能性を示唆している。この仮説の証明のためには動物実験は欠かせず、特に HSY 細胞を中心として移植腫瘍での発育を確認した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	住田 知樹  (SUMIDA Tomoki)  (50314951)	九州大学・歯学研究院・共同研究員    (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関