

機関番号：32404

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008～2010

課題番号：20791548

研究課題名（和文） 摂食・嚥下機能の低下を伴う口腔癌周囲筋組織の機能変化の解明

研究課題名（英文） Analysis of functional changes in the surrounding muscle tissue of oral cancer with dysfunction of swallowing

研究代表者

崎山 浩司 (SAKIYAMA KOJI)

明海大学・歯学部・講師

研究者番号：50385142

研究成果の概要（和文）：

口腔癌切除後に摂食・嚥下障害を引き起こす理由として、筋組織の実質欠損によるものだけでなく、病巣周囲の筋機能低下が影響している可能性が指摘されている。舌癌周囲の正常な筋では、再生する時や障害を受けて治癒する過程で増殖する遅筋型の筋に変化していることを明らかにした。

また、腫瘍マーカーとして用いられている High Mobility Group 1 の分布についても検索を行ったところ、腫瘍部の細胞のみならず再生筋においても発現していることが分かった。

つまり、口腔癌周囲筋の筋線維は収縮力の弱い筋構成に変化し、さらに再生筋で構成されることから構造的にも機能的にも筋の機能低下を伴っていることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：

The reason causing dysphagia after resection of oral cancer, it has been noted not only the muscle tissue loss to affect the dysfunction of muscles around the focus. Tongue cancer in the surrounding normal muscle has made it clear that changing the type of slow twitch muscles to grow in the process of healing injured or regeneration.

Moreover, the distribution of High Mobility Group 1 used as a tumor marker was retrieved. Then, it has been understood that HMGB1 appears to not only the tumor cell but also the reproduction muscle.

This means that the muscle fiber around oral cancer has changed with weak muscle contraction configuration. It was occupied by the regeneration of the muscle revealed that the muscle dysfunction caused.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学・臨床腫瘍学

キーワード：舌癌、ミオシン重鎖、HMGB1、SCC7

1. 研究開始当初の背景

マウスなどの哺乳動物は、吸綴期や咀嚼期という全く違う摂食方法を行う時期がある。その吸綴から咀嚼への変化、すなわち離乳という環境変化により、咀嚼筋の筋線維特性に変化が起きていることを解明してきた。

近年、臨床の場において口腔癌切除後における摂食・嚥下機能の低下が社会問題にまでなり、単に組織の実質欠損によるものだけでなく、病巣周囲の筋機能の低下が影響している可能性が指摘されるようになってきた。

2. 研究の目的

①High Mobility Group 1 (HMGB1)を口腔癌のバイオマーカーとして使用し、癌の浸潤具合を確認する。

②筋組織は、周囲の環境や週齢の変化によってその特性を大きく変える。筋の機能変化の影響を確認する方法として、筋収縮タンパクであるミオシン重鎖(MyHC)が知られている。このMyHCには、収縮速度の異なる4種類のIsoform(MyHC-2b, 2d, 2a, 1)が存在することが示されている。そして、これらのIsoformの構成比を調べることで筋線維特性を明らかにすることが可能となった。

3. 研究の方法

(1) 口腔癌発症マウスの作成

BALB系ヌードマウスの舌中央部に、マウス口腔底扁平上皮癌由来細胞(SCC7)を注入する。これを週に1度行い、約1カ月連続して注入した。

(2) 免疫組織化学的検索について

舌癌発症後、舌中央部において凍結切片を作成した。HMGB1、MyHC-2b、MyHC-2d、MyHC-2a、MyHC-1について免疫染色を施し、筋の特性を検索した。

(3) 遺伝子発現について

HMGB1、MyHC-2b、MyHC-2d、MyHC-2a、MyHC-1の遺伝子発現量について、リアルタイムPCR(LightCyclerを用いて)法によりそれぞれの発現量を検索した。

4. 研究成果

(1) ①免疫染色による結果では、正常な舌筋ではほとんどの筋線維に速筋型で最も収縮速度の速いMyHC-2bが発現した。また、垂直舌筋の一部に速筋型で最も収縮速度の遅いMyHC-2aが発現された。中間型であるMyHC-2dはほとんど発現しなかった。それに対し舌癌周囲筋では、MyHC-2aや遅筋型であるMyHC-1が広範囲の筋で発現した。MyHC-2bは、ほとんど発現しなかった。また、腫瘍によって筋線維が破壊されたのに対抗するかのよう、再生筋が多数確認された。この再生筋はMyHC-2aやMyHC-1に染色した。

筋は、機械的刺激や過負荷などにより速筋タイプから遅筋タイプへと筋線維が変化することが知られている、これらのことから、組織破壊により再生筋が出来上がったことにより、遅筋型の筋線維で占められるようになったのではないかと考えられた。

②腫瘍マーカーとして使用されているHMGB1は、樹状細胞の活性化や増殖などの活性に関与することも言われている。癌細胞周囲筋および癌細胞をHMGB1で染め分けると、腫瘍細胞だけでなく、その周囲の筋にも発現した。特に再生筋に有意に発現が認められたことから、筋が活発に増殖作用をした結果、再生筋が作られたのではないかと推測された。

(2) 遺伝子発現の結果においては、MyHC-2bではコントロール群で多く発現したのに対し、MyHC-1、MyHC-2aは実験群で多く発現した。これらの結果は、免疫染色像とほぼ同じような結果が得られた。

以上のことから、癌病巣周囲正常組織の筋線維構成タンパクの特異的な変化は、癌細胞の侵食によって正常な筋が欠損部あるいは不良な筋線維を補うために、筋再生へと働いたことによるものであるのではないかと推察された。筋機能低下をいかに回復するかは、この再生筋をより正常な筋へと変化させることが重要であることがわかった。

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2件)

①Abe S, Rhee S, Iwanuma O, Hiroki E, Yanagisawa N, Sakiyama K, Ide Y. Effect of mechanical stretching on expressions of muscle specific transcription factors MyoD, Myf-5, myogenin and MRF4 in proliferated myoblasts. *Anat Histol Embryol*, 38: 305-10, 2009.

②Honda H, Abe S, Ishida R, Watanabe Y, Iwanuma O, Sakiyama K, Ide Y. Expression of HGF and IGF-1 during regeneration of masseter muscle in mdx mice. *J Muscle Res Cell Motil*, 32:71-7, 2010.

[学会発表] (計2件)

①崎山浩司、井上勝元、岩沼治、阿部伸一、井出吉信、天野修、マウス舌癌周囲筋組織の筋線維特性(第114回日本解剖学会総会、2009年3月30日、岡山市)

②崎山浩司、井上勝元、土居孝資、佐々木会、岩沼治、天野修、舌癌が周囲筋線維に与える影響（第 51 回歯科基礎医学会総会・学術大会、2009 年 9 月 11 日、新潟市）

〔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

崎山 浩司 (SAKIYAMA KOJI)

明海大学・歯学部・講師

研究者番号：50385142

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：