

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 14 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23792370

研究課題名（和文） Trks を標的とした口腔癌の抗血管新生・リンパ管新生療法の試み

研究課題名（英文） Research of anti-angiogenic/lymphangiogenic therapy in oral cancer targeting by Trks

研究代表者

上田 順宏（UEDA NOBUHIRO）

奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：40571005

研究成果の概要（和文）： 口腔癌細胞株を用いた検討では、TrkA は VEGF-A の発現・分泌を、TrkB は VEGF-C/-D の発現・分泌を調節しており、また Trk family はアポトーシスを制御し、TrkB は増殖能の獲得に、TrkC は浸潤能の獲得に関与することが明らかとなり、これらの機能の獲得にはそれぞれのリガンドが重要な役割を果たしていることを見出した。さらに RUNX3 のメチル化が確認された KON 細胞ならびに HSC3 細胞を脱メチル化することで Trk family の発現が回復された。102 例の口腔癌材料を用いた免疫組織化学的検討では TrkB は血管・リンパ管新生に、TrkC は腫瘍の進展、リンパ節転移、ならびに血管・リンパ管新生に関与しており、TrkB ないし TrkC を発現している症例は有意に予後不良であった。また遺伝子発現解析では Trk family と RUNX3 の発現レベルは逆相関していた。

研究成果の概要（英文）： The function of Trk family including TrkA, TrkB, and TrkC in cancer remains unknown. The role of Trks in oral squamous cell carcinoma (OSCC) was examined. Knockdown of Trks provided inhibition of growth or invasion and decrease of apoptosis in OSCC cells, which expressed Trks at high levels. VEGF expression was associated with TrkA and TrkB expression; a decrease of VEGF-C and VEGF-D was observed in OSCC cells with TrkB knockdown. TrkC did not affect the expression of VEGF family. An immunohistochemical analysis of 102 OSCCs showed that TrkB expression was related to microvessel density (MVD), lymph vessel density (LVD), and poor prognosis. TrkC expression was correlated with clinical stage, lymph node metastasis, MVD, LVD, and poor prognosis. TrkA expression was associated with VEGF expression, whereas TrkB expression was associated with the expressions of VEGF, VEGF-C and VEGF-D. No significant association was found between the expression of TrkC and genes of the VEGF family. Expression of Trks was associated with

RUNX3 silencing by methylation in OSCC cells. Trks expression was inversely correlated with RUNX3 expression in the OSCC cases. These results suggested that Trks enhances progression of OSCC through angiogenesis and lymphangiogenesis.

#### 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2011年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：口腔癌、Trk、血管新生、リンパ管新生

#### 1. 研究開始当初の背景

Trk family には TrkA、TrkB、ならびに TrkC が存在し、それぞれニューロトロフィンである NGF、BDNF、NT3 の高親和性受容体である。Trk family は oncogene として作用すると言われているが、neuroblastoma においては TrkA および TrkC 発現症例は予後良好であるなど、癌における Trk family の役割は非常に複雑な点が多かった。

#### 2. 研究の目的

本研究の目的は、Trk family の詳細な機能、発現調節機構を明らかにすると同時に、Trk family による血管新生・リンパ管新生分子標的療法の可能性を探求することであった。

#### 3. 研究の方法

1) 口腔扁平上皮癌症例を用いた Trk family の発現解析と、臨床病理学的因子の関連を統計学的に解析する。

2) 口腔扁平上皮癌細胞を用いた in vitro の検討による Trk family の機能解析。

#### 4. 研究成果

1) 口腔癌症例を用いた免疫組織化学的検討、

遺伝子発現解析において進行症例、リンパ節転移症例ほど TrkC が高発現していた。

2) TrkB ないし TrkC 陽性症例は有意に予後不良であった。

3) TrkA は VEGF-A の発現を、TrkB は VEGF-C および VEGF-D の発現を、TrkC は MMP-2/-9 の発現を調節していた。

4) TrkB および TrkC は口腔扁平上皮癌の血管新生、リンパ管新生促進因子であった。特に TrkC は VEGF family に依存せず単独で血管・リンパ管新生に関与していた。

5) RUNX3 のメチル化による発現低下が Trk family の発現を負に制御していた。

6) Trk family はリガンドと相互作用することで口腔扁平上皮癌の増殖、浸潤、アポトーシス抵抗性の獲得に関与していた。

以上より口腔扁平上皮癌において Trk family を標的とした分子診断・治療の有用性が期待

される。

#### 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)

(1) Sasahira T, Kurihara M, Bhawal UK, Ueda N, Shimomoto T, Yamamoto K, Kirita T, Kuniyasu H

Downregulation of miR-126 induces angiogenesis and lymphangiogenesis by activation of VEGF-A in oral cancer  
査読有

Br J Cancer 107(4): 700-706, 2012

doi: 10.1038/bjc.2012.330.

(2) Sasahira T, Ueda N, Yamamoto K, Bhawal UK, Kurihara M, Kirita T, Kuniyasu H

Trks are novel oncogenes involved in the induction of neovascularization, tumor progression, and nodal metastasis in oral squamous cell carcinoma

査読有

Clin Exp Metastasis 30(2): 165-76, 2013

doi: 10.1007/s10585-012-9525-x.

(3) Sasahira T, Ueda N, Kurihara M,

Matsushima S, Ohmori H, Fujii K, Bhawal UK, Yamamoto K, Kirita T, Kuniyasu H

TrkB and TrkC are tumor progressive and metastatic marker in colorectal carcinoma  
査読有

Hum Pathol, in press

doi:pil: S0046-8177(12)00360-7.

10.1016/j.humpath.2012.09.016.

[学会発表] (計9件)

(1) 笹平智則、栗原 都、山本一彦、上田順宏、パワーール・ウジャール、桐田忠昭、國安弘基 RUNX3 は唾液腺腫瘍の進展、発生に関

与する 第100回日本病理学会総会、2011.4.28-30、横浜

(2) 笹平智則、山本一彦、栗原 都、上田順宏、パワーール・ウジャール、桐田忠昭、國安弘基 口腔扁平上皮癌における miR-126 の発現と役割 第100回日本病理学会総会、2011.4.28-30、横浜

(3) 笹平智則、上田順宏、栗原都、山本一彦、桐田忠昭、國安弘基 口腔癌における Trk family の役割 第22回日本臨床口腔病理学会総会、2011.8.23-25、福岡

(4) 笹平智則、上田順宏、栗原 都、山本一彦、國安弘基、桐田忠昭 Trk family は口腔癌の血管・リンパ管新生を誘導する 第30回日本口腔腫瘍学会総会、2012.1.26-27、大宮

(5) 笹平智則、栗原 都、上田順宏、パワーール・ウジャール、山本一彦、桐田忠昭、國安弘基 口腔癌における Prox1 の発現と役割 第101回日本病理学会総会、2012.4.26-28、東京

(6) 笹平智則、栗原 都、パワーール・ウジャール、上田順宏、山本一彦、桐田忠昭、國安弘基 FOXC2 が口腔癌に及ぼす影響についての検討 第101回日本病理学会総会、2012.4.26-28、東京

(7) 上田順宏、笹平智則、桐田忠昭、國安弘基 口腔癌における HuD の発現と意義 第21回日本がん転移学会総会、2012.7.12-13、広島

(8) 笹平智則、パワー・ウジャー、栗原都、上田順宏、山本一彦、桐田忠昭、國安弘基 口腔癌における TANGO の発現  
2012. 9. 19-21、札幌

(9) 笹平智則、栗原 都、上田順宏、山本一彦、桐田忠昭、國安弘基 口腔癌と大腸癌における Trk の役割の差異 第 31 回日本口腔腫瘍学会総会、2013. 1. 23-25、東京

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

上田 順宏 (UEDA NOBUHIRO)  
奈良県立医科大学・医学部・研究員  
研究者番号：40571005

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし