

2021年10月7日

新潟大学

口腔がん進展メカニズムの一端を明らかに ーがん関連線維芽細胞とがん細胞のクロストークー

新潟大学大学院医歯学総合研究科の羽賀健太歯科医師と同研究科口腔病理学分野の山崎学講師、田沼順一教授らの研究グループは、同研究科生体組織再生工学分野（泉健次教授）との共同研究で、口腔がんの進展にはがん関連線維芽細胞（CAF、注1）の存在が重要であることを明らかにしました。本発見から、がんの進展を抑制する新しい治療法の創出につながることを期待されます。

本研究成果は、2021年10月5日に国際学術誌「Translational Oncology」にオンライン掲載されました。

【本研究成果のポイント】

- 口腔がん細胞とCAFの共培養3Dインビトロモデル（注2）で、CAFが分泌するTGF- β によりがん細胞のSOX9（注3）発現が亢進し、がんの浸潤と強く関連することを示しました。
- 免疫不全マウスでの口腔がん細胞とCAFの腫瘍形成作用は、口腔がん細胞と正常線維芽細胞のそれより2倍高くなりましたが、TGF- β （注4）選択的阻害剤を同時に投与すると腫瘍形成が抑制されました。
- 以上の実験結果を手術で切除されたヒトがん組織でも立証することができました。
- がん組織周囲の微小環境を構成する細胞であるCAFを標的とした新規治療法開発への応用が期待できます。

I. 研究の背景

口腔がんは全身にできるがんの中で7番目に多いがんですが、“口腔”は、摂食/嚥下、発音といった機能や審美的な観点から、ヒトにとって非常に重要な“器官”なので、その術後経過は患者様の尊厳やQOLを大きく左右します。本研究グループはこれまで、手術で切除された組織を調べたところ、がん細胞のSOX9発現と予後不良は関連し、SOX9が口腔がん悪性度の指標となり得ることを報告していました。様々ながんで近年、がん細胞周囲の微小環境を構成するCAFが、がんの悪性度を左右していることが明らかになってきましたが、CAFとがん細胞がどのようにお互いに影響し合っているのかについては未解明な部分がありました。

II. 研究の概要

本研究グループはまず、CAFと口腔がん細胞から成る3Dインビトロモデル作製に成功しました。正常口腔粘膜線維芽細胞（NOF）に比較して、このモデルではがん細胞の悪性度を示す深部への浸潤/遊走が増し、がん細胞内のSOX9発現が高いことがわかりました（図1）。この実験モデルによりCAFが分泌するTGF- β が、がん細胞のSOX9発現や細胞の浸潤/遊走能の亢進に深く関わっていることがわかり、口腔粘膜上皮ががん化していく上皮間葉転換（注5）をCAF

が分泌する TGF- β が誘導していることが示唆されました。

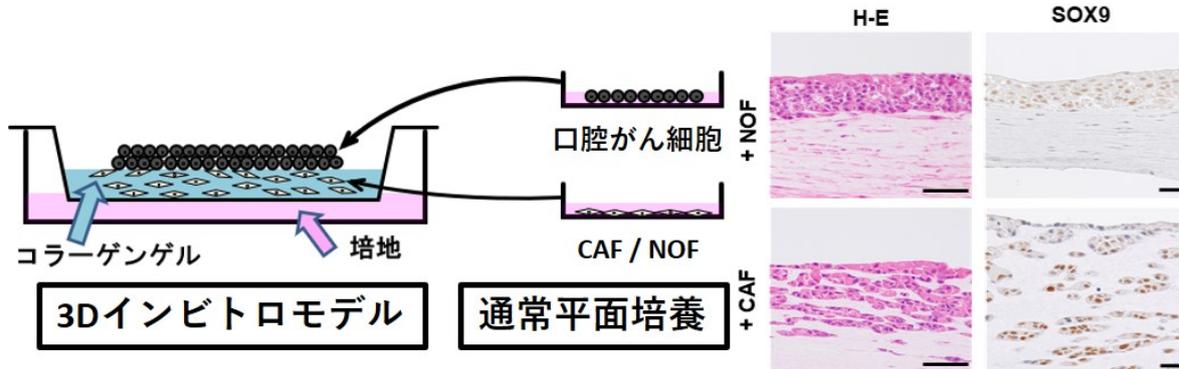


図1 口腔がん細胞と CAF で構成された 3D インビトロモデルの模式図 (左)。モデルの HE 染色では CAF との共培養でがん細胞の浸潤が顕著で、浸潤細胞は SOX9 陽性を示します (右)

さらに、3D インビトロモデルの結果を個体レベルで検証するため、口腔がん細胞と CAF または NOF を混ぜ合わせて免疫不全マウスに皮下移植して検討したところ、CAF の共移植群では、NOF の群より 2 倍サイズの腫瘍形成がありました。TGF- β に選択的に働く阻害剤を同時に添加することにより、腫瘍形成作用が抑制されることがわかりました (図 2)。

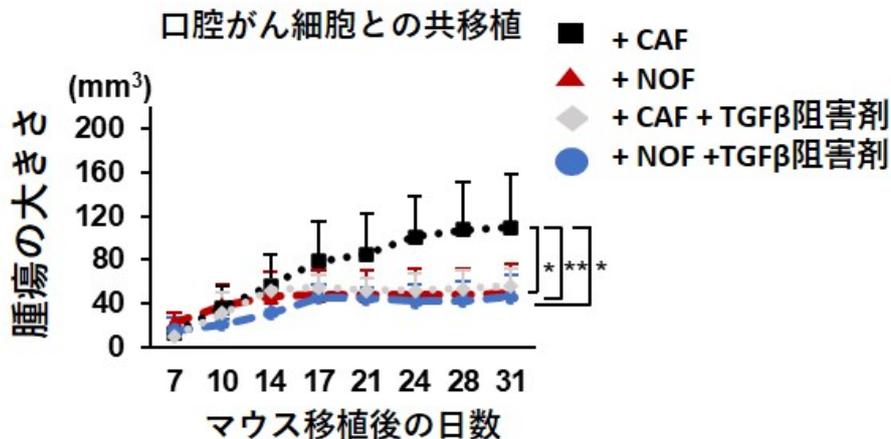


図2 口腔がん細胞と CAF または NOF との共移植の結果、CAF と共移植した群の腫瘍形成能が高いことが示されましたが、TGF- β 阻害剤により腫瘍形成能は抑制されました。

本研究グループはさらに、手術で切除されたヒトがん組織の解析により、SOX9 陽性細胞が多く認められた口腔がん組織の間質には CAF の存在割合が高いこと、かつ、CAF が多く認められた口腔がん患者では再発率が高いという関連性を見出しました。

III. 研究の成果

がん間質に存在する CAF が分泌する増殖因子 TGF- β により、口腔がん細胞で SOX9 転写因子発現が亢進し、がん細胞に上皮間葉転換が誘導され、口腔がん細胞の悪性度 (浸潤、遊走能) が増すことが実験とヒト手術標本で示されました (図 3)。このことは、以前報告した SOX9 陽性細胞と患者予後の関連に TGF- β /SOX9 軸が作用していることの実証につながりました。

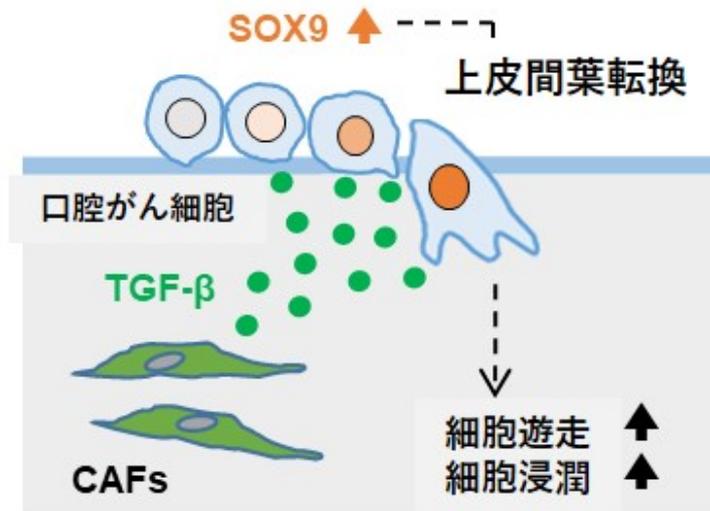


図3 本研究成果から得られたCAFによる口腔がん進展のメカニズム

IV. 今後の展開

がんの悪性を制御するCAFとその細胞が分泌するTGF- β を標的とすることで、がん組織周囲の微小環境も新たにごん治療のターゲットとして加えることができることになり、がん細胞を標的とした抗がん剤との併用による新規治療法開発への応用が期待できます。

V. 研究成果の公表

本研究成果は、2021年10月5日、Translational Oncology誌にオンライン掲載されました。

論文タイトル：Crosstalk between oral squamous cell carcinoma cells and cancer-associated fibroblasts via the TGF- β /SOX9 axis in cancer progression (がんの進展におけるTGF- β /SOX9軸を介した口腔扁平上皮がん細胞とがん関連線維芽細胞とのクロストーク)

著者：Kenta Haga, Manabu Yamazaki, Satoshi Maruyama, Masami Kawaharada, Ayako Suzuki, Emi Hoshikawa, Nyein Nyein Chan, Akinori Funayama, Toshihiko Mikami, Tadaharu Kobayashi, Kenji Izumi*, Jun-ichi Tanuma* *責任著者

doi：https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101236

用語解説

※1 がん関連線維芽細胞 (CAF)

がん間質 (がん細胞周囲に存在し、がんを支える組織) を構成する線維芽細胞 (間質を構成するコラーゲン線維などの基質を産生する細胞)

※2 共培養 3D インビトロモデル

コラーゲンゲル製などの足場材を利用し、異なる細胞を3次元的位置関係で“共培養”する方法で、一般的な培養皿を用いた平面の細胞培養法より生体内の環境を模倣できる培養技術として有効であることがわかっています。

※3 SOX9 (Sry-box 9)

性分化や軟骨形成における重要な転写因子。近年では乳がんや大腸がんなど種々のがんにおいてもSOX9が高発現し、がんの浸潤増殖に関与することが報告されています。

※4 TGF- β (トランスフォーミング増殖因子 β)

TGF- β は様々な細胞に対して増殖抑制、アポトーシスや分化、血管新生、免疫抑制、細胞運動など多様な作用があります。がんに対しては抑制・促進の二面性をもつ細胞増殖因子として知られ、標的遺伝子の転写を調節し、多様な生理活性を有しています。

※5 上皮間葉転換

上皮細胞はさまざまな刺激で間葉系細胞と呼ばれる遊走能が高い細胞の性質を獲得する現象です。上皮間葉転換はヒトの発生過程で見られますが、上皮細胞ががん細胞に移行していく際に見られる重要な現象でもあります。TGF- β は一般に上皮間葉転換を誘発しやすいとされています。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学大学院医歯学総合研究科 (歯学系) 口腔病理学分野
教授 田沼 順一 (たぬまじゅんいち)
E-mail : tanuma@dent.niigata-u.ac.jp