

報道関係各位

2022年7月21日

国立大学法人東京医科歯科大学

## 「 内向型舌がんの転移や増殖を促進している因子を発見 」 — 内向型舌がんに対する新規治療法開発に向けた糸口に —

### 【ポイント】

- 内向型舌がん<sup>※1</sup>は、舌がんを肉眼的所見により分類した一型ですが、転移しやすく、治療抵抗性のため、予後不良であることが知られていました。研究グループにおける先行研究では、IGFBP-3<sup>※2</sup>など複数の遺伝子が内向型舌がんを高発現していることを見出しましたが、その生物学的な意義は不明なままでした。
- 研究グループは、内向型舌がん由来細胞では細胞内に存在するIGFBP-3が転移に関連する細胞遊走能<sup>※3</sup>および細胞増殖能の亢進に寄与していることを明らかにしました。
- 本研究結果からIGFBP-3が内向型舌がんに対する有望な標的因子として新規治療に応用されることが期待されます。

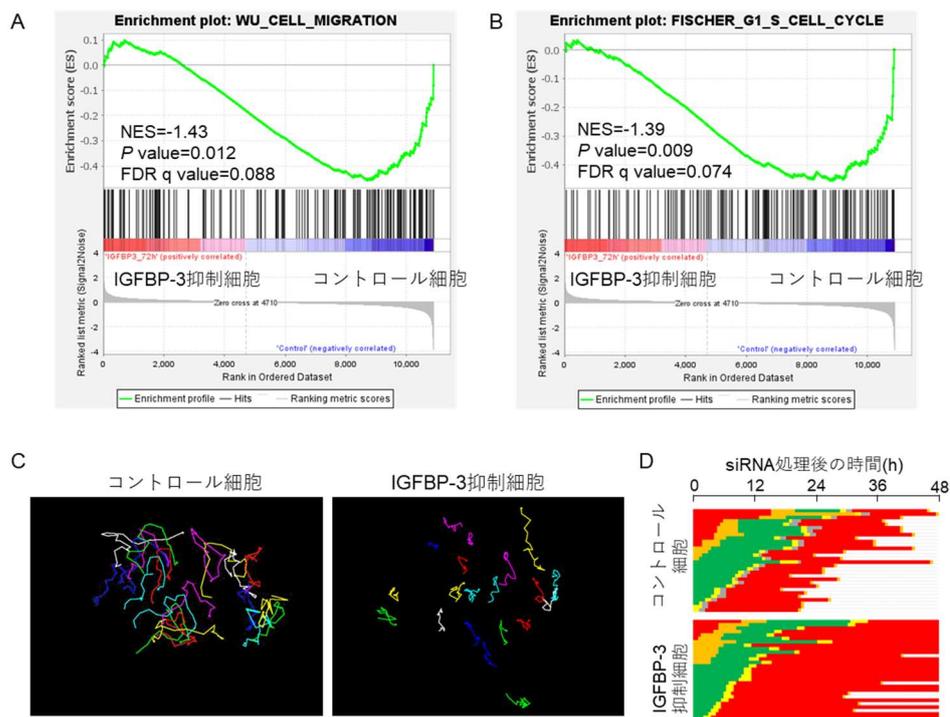
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科歯科放射線診断・治療学分野の Esther Feng Ying Ng 大学院生、戒田篤志助教、三浦雅彦教授らの研究グループは、高転移能かつ治療抵抗性を示す内向型舌がんにおいてIGFBP-3が、がん細胞の細胞遊走能や細胞増殖能を促進する働きがあることを明らかにしました。この研究は、文部科学省科学研究費補助金などの支援のもとで遂行され、その研究成果は、国際科学誌 *Scientific Reports* に2022年7月7日にオンライン版で発表されました。

### 【研究の背景】

口腔がん中最も発生頻度の高い舌がんは、肉眼的所見から表在型、外向型、内向型の3種類に分類することができます。このうち内向型舌がんは、他のタイプに比べて、転移しやすく、放射線治療や従来の化学療法に抵抗性を示すため、内向型舌がんに対する新たな治療法の開発に向け、その標的因子の探索が急務とされていました。研究グループでは、内向型舌がんに特異的に発現している遺伝子を探索する研究を進め、その中でヒト舌癌検体を用いた先行研究において、IGFBP-3が、他のタイプと比較して、内向型舌がんにおいて有意に高発現していることを見出しました(Eslami *et al.*, *Br J Cancer*, 2015)が、内向型舌がんにおけるIGFBP-3の役割は不明なままでした。

## 【研究成果の概要】

研究グループはまず、内向型舌がんにおいて IGFBP-3 がどのような機能に関与しているかを明らかにするため、内向型舌がん由来細胞の IGFBP-3 発現を siRNA<sup>※4</sup> により抑制し、その際に変動する遺伝子を RNA シークエンシング<sup>※5</sup> により網羅的に解析しました。その結果、IGFBP-3 が細胞遊走や細胞増殖に関連する遺伝子群の発現制御に関与していることが明らかになりました(図 A, B)。実際、内向型舌がん由来細胞において IGFBP-3 発現を抑制すると、細胞遊走能が低下し(図 C)、また、細胞周期<sup>※6</sup>における G1 期の延長による細胞増殖抑制(図 D)が生じることを見出しました。細胞周期可視化システムである Fucci<sup>※7</sup> を応用することで細胞周期相と細胞遊走能の関連性を調べましたが、IGFBP-3 により制御される細胞遊走能は細胞周期相によって違いはないことが分かりました。さらに IGFBP-3 は細胞内で発現するのみではなく、細胞外にも分泌され、細胞外から細胞に作用することも知られています。細胞遊走能への細胞外 IGFBP-3 の関与を調べるため、遊走能が低下した IGFBP-3 抑制細胞にヒト IGFBP-3 組換えタンパク質を添加しましたが、細胞遊走能は回復せず、内向型舌がんにおいては細胞内の IGFBP-3 が細胞遊走を主に制御している可能性が示唆されました。また、IGFBP-3 抑制細胞では、ERK<sup>※8</sup> 活性が低下している点から、ERK 経路が IGFBP-3 により制御される細胞遊走に関連していることが示されました。



AおよびB. Gene set enrichment解析<sup>※9</sup>

IGFBP-3発現抑制により細胞遊走(A)および細胞周期(B)に関連する遺伝子群が変動している。NES, normalized enrichment score; FDR, false discovery rate.

C. 一細胞単位での細胞動態追跡解析

各線が細胞が動いた軌跡を表している。IGFBP-3抑制細胞の方が軌跡の長さが短い。

D. 一細胞単位での細胞周期解析(赤: G1期、橙: S期早期、緑: S/G2期、黄: M期)

各線が細胞個々の細胞周期動態を示している。IGFBP-3抑制細胞では、赤色持続時間、すなわちG1期が延長している。

## 【研究成果の意義】

内向型舌がんは治療抵抗性を示すことからより効果的な新規治療法の開発が望まれるところですが、その治療標的はまだ見つかっていませんでした。研究グループは、IGFBP-3 が高発現している内向型舌がんにおいて、細胞内の IGFBP-3 が細胞遊走能および細胞増殖を促進することを明らかにしました。以上の結果から、IGFBP-3 が、特に悪性度の高い内向型舌がんの進展や転移を食い止める有望な標的因子として新たな治療法へ応用されることが期待されます。一方、IGFBP-3 の発現が低い舌がん細胞株では、細胞遊走や増殖に対する IGFBP-3 の関与は少ないことも見出しており、各細胞における IGFBP-3 への依存性の違いがどのようなメカニズムに起因するかは今後解決すべき課題となります。

## 【用語解説】

### ※1 内向型舌がん

舌がんの肉眼的所見から分類された一型。舌組織内に浸潤していく様式で増殖するタイプであり、一般的には治療抵抗性であり、転移しやすいことが知られている。

### ※2 IGFBP-3

インスリン様増殖因子結合タンパク質3の略称。インスリン様増殖因子に高い親和性をもち、細胞内のみならず分泌型として細胞外にも存在し、がん促進的または抑制的に機能することが報告されている。

### ※3 細胞遊走能

細胞がある場所から別な場所へ移動する能力のことを指し、一般的には遊走能の高さは転移のしやすさと相関する。

### ※4 siRNA

特殊な構造をさせた人工の二本鎖 RNA。細胞に siRNA を導入すると、配列特異的に mRNA を破壊し、任意の遺伝子の発現を抑制することができる。

### ※5 RNA シークエンシング

細胞から抽出された RNA を基に各遺伝子の発現量等を網羅的に解析する一手法。

### ※6 細胞周期

細胞が2つの娘細胞を生み出す際に、G1期、S期(DNA複製期)、G2期、M期(分裂期)を繰り返す一連の事象。

### ※7 Fucci (Fluorescent ubiquitination-based cell cycle indicator)

理研の宮脇博士らが開発した細胞周期を細胞が生きのまま観察できるようにしたシステム。細胞周期依存的にユビキチン化を受け分解されるタンパク質 Cdt1 と Geminin の性質を利用して、赤色および緑色蛍光タンパク質が細胞周期内でそれぞれ Cdt1 と Geminin と同様な制御を受けるようにしたもの。

### ※8 ERK (Extracellular signal-Regulated Kinase)

様々な刺激により活性化される serine/threonine kinase である MAPK (Mitogen-activated Protein Kinase) のサブファミリーであり、細胞の増殖や分化、遊走能など様々な機能を司るタンパク質。

### ※9 Gene set enrichment 解析

RNA シークエンシングやマイクロアレイ解析を行った際に得られた結果を基に、ある処理をしたときに変動した遺伝子がある特定の性質・現象に関連した遺伝子セットに多く含まれているかを解析する手法。

## 【論文情報】

掲載誌: *Scientific Reports*

論文タイトル: Roles of IGFBP-3 in cell migration and growth in an endophytic tongue squamous cell carcinoma cell line

Esther Feng Ying Ng, Atsushi Kaida, Hitomi Nojima, Masahiko Miura

## 【研究者プロフィール】

Esther Feng Ying Ng (エステル フェング イング エング)

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

歯科放射線診断・治療学分野 大学院生

### ・研究領域

腫瘍生物学



戒田 篤志 (カイダ アツシ) Atsushi Kaida

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

歯科放射線診断・治療学分野 助教

### ・研究領域

放射線腫瘍学、放射線生物学、腫瘍生物学



三浦 雅彦 (ミウラ マサヒコ) Miura Masahiko

東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科

歯科放射線診断・治療学分野 教授

### ・研究領域

放射線腫瘍学、放射線生物学



## 【問い合わせ先】

### ＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

歯科放射線診断・治療学分野 氏名 三浦 雅彦(ミウラ マサヒコ)

氏名 戒田 篤志(カイダ アツシ)

E-mail: masa.mdth@tmd.ac.jp; kai.mdth@tmd.ac.jp

### ＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272

E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp