

■先端歯学国際教育研究ネットワークシンポジウム (ADS)

日時：9月7日(日) 9:00～10:30

会場：A会場(会議場1階 メインホール)

座長：渡部 徹郎(科学大・院医歯 病態生化)

自見 英治郎(九大 院歯 OBT研究セ、九大 院歯 口腔細胞工学)

「微小環境の理解を通じた口腔がんの新規治療法の開発」

9:00～9:10

オーバービュー 座長

9:10～9:30

ADS-1 「口腔癌の進展における微小環境」

工藤 保誠¹(¹徳大 院医歯薬 口腔生命)

口腔癌の転移過程において、浸潤は初期の重要なステップであるにもかかわらず、その分子メカニズムは未だ十分に解明されていない。近年の研究により、口腔癌の浸潤には、がん細胞を取り巻く多様な細胞から構成される腫瘍微小環境が重要な役割を果たすことが明らかになっている。浸潤過程では、癌細胞が上皮の性質を失い、間葉的性質を獲得する上皮間葉転換(epithelial-mesenchymal transition: EMT)が深く関与している。一方で、近年の頭頸部扁平上皮癌における単一細胞RNAシーケンス解析により、完全なEMTよりも、部分的なEMT(partial-EMT)がより高い転移能と関係することが示されている。我々は、公共データベースに登録された頭頸部扁平上皮癌の単一細胞

RNAシーケンスデータを再解析し、がん細胞を3つのサブセットに分類した。そのうちの1つがpartial-EMTと強く関連しており、このサブセットに特異的なマーカー遺伝子の解析から、これまで報告されていない多数のpartial-EMT関連遺伝子を同定した。さらに我々は、口腔内に常在するグラム陰性嫌気性菌であり、デンタルプラーク形成や歯周病の主要な原因菌である*Fusobacterium nucleatum*が、口腔癌細胞の性質を上皮型からpartial-EMT型へと変化させ、浸潤能を亢進させることを明らかにしている。本講演では、口腔癌の微小環境とがんの浸潤に関する最新の研究成果についてご紹介する。

9:30～9:50

ADS-2 「骨膜による腫瘍進展制御機構の解明」

中村 和貴¹、塚崎 雅之¹、星 和人²、高柳 広³(¹昭医大 歯 口腔生化、²東大 院医 口腔顎顔面外科、³東大 院医 免疫学)

頭頸部扁平上皮がん(HNSCC)は世界で6番目に頻度の高い悪性腫瘍であり、年間45万人の命を奪っている。HNSCCは上顎骨や下顎骨などの骨組織に直接浸潤することが特徴であり、骨浸潤は患者の生命予後を顕著に増悪する。様々な腫瘍において、原発巣からの血行性骨転移のメカニズムが精力的に研究されている一方、骨浸潤は腫瘍が骨組織へと浸潤する過程に「骨膜」が介在する点で一般的な骨転移とは異なる病態形成機序が想定されるが、その分子機構や生体応答機序に関し不明な点が多く残されている。本研究において我々は、B6系統マウスにおけるHNSCC骨浸潤モデルを確立し、

浸潤部組織を用いたシングルセルRNAseq解析をおこなうことで、腫瘍の骨組織への接近に伴い骨膜細胞の数が増加すること、骨膜細胞において遺伝子発現パターンが大きく変化することを明らかにした。腫瘍浸潤前の骨膜細胞ではプロテアーゼ阻害因子Timp1の発現が上昇しており、Timp1欠損マウスではHNSCC骨浸潤が著名に増悪した。以上より、骨膜細胞は腫瘍近接に応じてTimp1を放出することで腫瘍微小環境のプロテアーゼを阻害し、コラーゲンを中心とした細胞外基質の蓄積を促すことで骨膜を肥厚させ、物理的に腫瘍進展を抑制するというユニークな現象が明らかとなった。

09:50 ~ 10:10

ADS-3 「腫瘍内皮細胞による癌の転移促進」

樋田 京子¹、間石 奈湖¹、松田 彩¹
(¹北大 院歯 血管生物)

腫瘍血管は、がんの進行と転移に重要な役割を果たしている。我々は、これまで腫瘍血管内腔を構成する腫瘍内皮細胞 (TECs) の特性について報告してきた。例えば、TECsは高い増殖能と移動能を有し、多様な成長因子やサイトカインを分泌する。また、TECsはABCB1やALDH1a1などの幹細胞様マーカーを高発現しTECsは抗がん剤に対する耐性も示す。さらに、TECsは非接着性プレート上でクラスター形成能を有しアノキス耐性を持つことがわかった。TECsはがん細胞とともにクラスターを形成し、がん細胞のアポトーシスを抑制した。

また、TECとのクラスター形成が血管内皮間浸潤も促進させることがわかった。がん患者の病理組織標本においても、腫瘍血管腔内にがん細胞と血管内皮細胞からなる細胞クラスターが検出され、患者の転移と関連することが示された。さらにこれらのクラスターは循環血液中にも検出された。これらのことからTECs-がん細胞クラスターががんの転移促進にはたらくことが示唆され、がん転移の予測診断に応用可能であることが示唆された。

10:10 ~ 10:30

ADS-4 「がん微小環境ネットワークを標的とした新規治療法の開発」

渡部 徹郎¹
(¹科学大・院医歯 病態生化)

がん微小環境は、がん細胞のみならず腫瘍血管・がん関連線維芽細胞 (CAF) どの間質から構成され、これらの相互作用が腫瘍の進展や転移を制御するため、がん微小環境ネットワークの解明は新規治療法の開発のために喫緊の課題である。多くのがん種で発現が上昇するトランスフォーミング増殖因子- β (TGF- β) は、がん微小環境内のネットワークを制御において重要な役割を果たしている。TGF- β により腫瘍血管内皮細胞が内皮間葉移行 (EndoMT) を起こすことで、CAFが形成され、腫瘍の進展が調節されるが、部分的なEndoMTの詳細な解析は特異的なマーカーの欠如により困難であった。我々は新規EndoMTレポーター細胞を用いて、部分的EndoMT特異的マーカーとしてCD40を同定し

た。CD40は部分的EndoMT細胞で発現が増加し、完全なEndoMTへの移行を抑制する役割を果たしていることが示された。さらに、口腔がん細胞のマウス移植モデルにおいて新規TGF- β 受容体Fcキメラタンパク質の投与により、がん細胞の増殖とEMTならびに腫瘍血管新生が抑制され、HB-EGFなどの因子の発現が低下することが示された。これらの因子はがん細胞の増殖や血管新生を促進することが示されており、TGF- β シグナルがこれらの経路を介してがん微小環境を制御していることが明らかとなった。本シンポジウムでは、TGF- β シグナルを標的とした新規治療法の開発に関する最新の知見を紹介する。