



令和元年 9 月 27 日

## がんを兵糧攻め！口腔がんの血管に発現する新たな標的物質を発見

### ◆発表のポイント

- ・ヒトの口腔がんにおいて、腫瘍に栄養を供給する血管に、ケモカインレセプター（注1）の一種である CXCR4 が多数発現していることを発見しました。
- ・CXCR4 を阻害すると、特徴的な腫瘍壊死を起こすことが分かりました。
- ・新たな抗腫瘍血管治療や、薬剤耐性を獲得した腫瘍の治療につながることを期待されます。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科口腔病理学分野（長塚仁教授）の河合穂高助教と吉田沙織大学院生、および歯科薬理学分野（岡元邦彰教授）の江口傑徳助教の共同研究グループは、口腔がんにおいて、腫瘍に栄養を供給する血管に発現するケモカインレセプター・CXCR4 を阻害することで、特徴的な腫瘍壊死(TAITN、Tumor Angiogenic Inhibition Triggered Necrosis)が引き起こされることを発見しました。これらの研究成果は7月22日、スイスの学術誌「Cells」の Research Article として掲載されました。

腫瘍組織は組織の維持、増殖のために多くの酸素や栄養が必要です。その酸素や栄養は、腫瘍組織の中を走る腫瘍血管から摂取しています。そのため近年では、腫瘍血管を標的とした抗腫瘍血管治療が行われていますが、腫瘍が薬剤耐性を獲得し効果がなくなってしまうことが問題で、これは腫瘍が複数の種類の腫瘍血管形成経路を駆使して自らの生存を図っているからだと考えられます。本研究は、従来の抗腫瘍血管治療とは異なる血管新生の経路に着目した研究であり、非常にユニークな腫瘍壊死パターンを報告しています。また、得られた知見は今後の新たな抗腫瘍血管治療の足がかりになると共に、薬剤耐性を獲得した腫瘍に対する次の一手になる可能性を秘めた成果です。

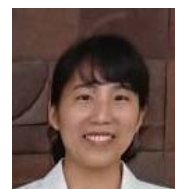
### ◆研究者からのひとこと

薬剤を投与したマウスの組織に特徴的な壊死組織を発見できたことが、この研究の始まりでした。組織診断の技術が素晴らしいアイデアにつながれたことがとてもうれしかったです。研究をさらに発展させ、少しでもがんを苦しむ患者さんの助けになるよう頑張ります。



河合助教

CXCR4 を阻害する薬剤は連日投与する必要があり、実は動物に触るのが苦手な私は毎回冷や汗をかきながら頑張りました。標本作製や壊死領域の計測、血管形態の観察など、地道で丁寧な作業が研究に不可欠であることを改めて実感しました。腫瘍血管形成の詳細なメカニズムを明らかにすべく、これからも研究を続けていきたいです。



吉田大学院生



## PRESS RELEASE

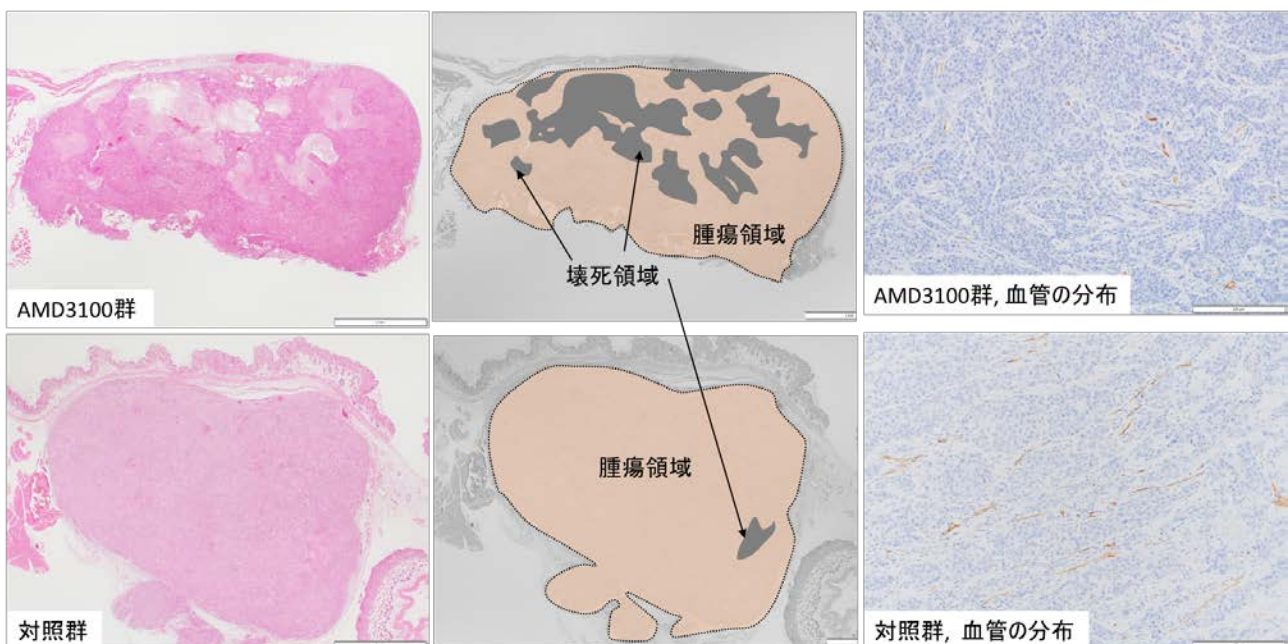
### ■発表内容

#### <現状>

CXCR4は細胞表面に存在するケモカインレセプターで、CXCL12という物質が結合することでさまざまな反応を細胞に引き起こします。CXCR4は血球細胞など多くの細胞に発現していますが、一部の悪性腫瘍でも発現が報告されており、CXCR4陽性腫瘍は増殖スピードが速く、転移する確率も高いことが知られていました。今回我々は、口腔扁平上皮がんの腫瘍血管にCXCR4が発現していることを発見し、CXCR4を阻害することで腫瘍血管を抑制し、腫瘍を兵糧攻めにできると考えました。

#### <研究成果の内容>

我々はヒト由来口腔扁平上皮がん細胞株(HSC2)をマウスの背中に生着させ、がんが成長した頃(がん細胞を移植して1週間後)からCXCR4を阻害する薬剤(AMD3100)の投与を開始しました。3週間後にAMD3100を投与したマウスグループ(AMD3100群)と投与しなかったグループ(対照群)からそれぞれ腫瘍を摘出し、顕微鏡で観察しました。するとAMD3100群では腫瘍内に広範囲の壊死を認めました。通常、壊死は血流の乏しい部位に起こりやすいのですが、今回は比較的大きな血管とわずかな腫瘍細胞を中心部に残したまま周囲に広がる特徴的な壊死がみられ、我々はこの壊死のパターンをTAITN(Tumor Angiogenic Inhibition Triggered Necrosis)と名付けました。またAMD3100群では腫瘍内の血管が対照群よりも細く短く、細胞や組織が低酸素状態にあることを示す因子であるHIF1- $\alpha$ も強い陽性を示しました。これらのことからCXCR4を阻害したことで血管の新生が阻害され、腫瘍が低酸素状態になることで広範囲の壊死を誘発したのではないかと我々は考えています。





## PRESS RELEASE

図：摘出した腫瘍、および血管マーカー (CD34)を用いて腫瘍内の血管を茶色に発色させた写真。上段の AMD3100 群では下段の対照群よりも多くの壊死を認める。また、AMD3100 群は対照群と比較して血管が細く短い。

### <社会的な意義>

腫瘍は自らの生存のために多くの酸素や栄養を必要とします。そこで、それらを供給する腫瘍血管の新生を抑制することで腫瘍を縮小させる「抗腫瘍血管治療」が以前から盛んに研究されてきました。口腔がんの治療として手術による摘出が一般的ですが、進行がんの場合審美面や機能面は大きく低下します。抗腫瘍血管治療が口腔がんにも適用されれば、患者の負担を大幅に減らすことが可能です。CXCR4の阻害による新たな抗腫瘍血管治療戦略を開拓すべく、我々は今後も研究を進めていきます。

### ■論文情報等

論文名： Tumor Angiogenic Inhibition Triggered Necrosis (TAITN) in oral cancer

掲載誌： *Cells*

著者： Saori Yoshida, Hotaka Kawai\*, Takanori Eguchi\*, Shintaro Sukegawa, May Wathone Oo, Chang Anqi, Kiyofumi Takabatake, Keisuke Nakano, Kuniaki Okamoto, Hitoshi Nagatsuka.

DOI： 10.3390/cells8070761

発表論文はこちらからご確認できます。 <https://doi.org/10.3390/cells8070761>

### ■研究資金

本研究は、両備櫻園記念財団、ウエスコ学術振興財団の支援を受けて実施しました。

### ■語句解説

注1：ケモカインレセプター

ケモカインとは細胞遊走活性を主機能とするサイトカイン（各種の細胞の増殖、分化、機能を制御するタンパク質性の生理活性物質の総称）の一群で、生体におけるさまざまな細胞の組織内移動や局在を制御する。特に白血球やリンパ球遊走活性を制御することから、炎症・免疫における役割について解析が進んでいる。

#### <お問い合わせ>

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科（歯学系）

口腔病理学 助教 河合穂高

（電話番号） 086-235-6652



岡山大学は、国連の「持続可能な開発目標（SDGs）」を支援しています。