



平成29年 11月 15日

本件の報道解禁につきましては、平成 29  
年 11月 16日(木)午前 4時(日本時間)以  
降にお願いいたします。

## 口腔癌が顎骨浸潤に及ぼす VEGF-Flt-1 経路の役割を解明

### 【本研究成果のポイント】

- 本研究により、口腔癌が産生する血管内皮増殖因子（VEGF）が VEGF-Flt-1 経路を介して破骨細胞を誘導し、顎骨浸潤に関わることを明らかにしました。

### 【概要】

口腔癌が顎骨に浸潤すると治療が難しく予後が悪くなりますので、骨浸潤を制御することは口腔癌の治療においてとても重要です。

VEGF が血管内皮細胞に作用し、腫瘍血管形成を誘導することで、癌の増殖や浸潤を促進しており、癌の悪性形質において重要な役割を担っています。VEGF の受容体の 1 つである Flt-1 が破骨細胞前駆細胞にも発現し、破骨細胞の遊走や活性化に関わることが報告されていますが、口腔癌の骨浸潤における関与は明らかではありません。

広島大学大学院医歯薬保健学研究科口腔顎顔面病理病態学研究室（高田 隆教授）の宮内睦美准教授を中心とした研究チームは、口腔癌において高発現している VEGF が破骨細胞前駆細胞上の Flt-1 を活性化し、破骨細胞の形成や活性を促進すること、また、VEGF は癌細胞自体の Flt-1 にも作用し、癌細胞に RANKL を発現させ、破骨細胞の分化や活性化をさらに促進することを明らかにしました。VEGF-Flt-1 経路を標的とした新しい口腔癌の骨浸潤制御の可能性を見出しました。

本研究成果は、アメリカ東部標準時間の 2017 年 11 月 15 日午後 2 時（日本時間：2017 年 11 月 16 日午前 4 時）「PLOS ONE」オンライン版に掲載されます。

- 掲載雑誌：PLOS ONE

- URL

<http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0187092>

- 論文題目：Roles of VEGF-Flt-1 signaling in malignant behaviors of oral squamous cell carcinoma

- 著者：Ajiravudh Subarnbhesaj, Mutsumi Miyauchi \*, Aki Mikuriya, Phuong Thao Nguyen, Chea Chanbora, Nurina Febrianti Ayunintyas, Miniru Fujita, Shigeaki Toratani, Masaaki Takechi, Shumpei Niida, Takashi Takata \*

\*Corresponding author（責任著者）

- doi: 10.1371/journal.pone.0187092

### 【背景】

頭頸部癌は世界で 6 番目に多い癌で、その 90%が扁平上皮癌で、主に口腔領域に発生します。特に歯肉の OSCC は顎骨への浸潤を起こし、骨浸潤を起こした患者さんの治療は難しく、予後は非常に悪くなります。しかしながら、OSCC の骨浸潤のメカニズムは未だ解明されていない部分が多い。VEGF（注 1）は血管内皮細胞に作用し、腫瘍血管形成を誘導することで、癌の増殖や浸潤を促進するため、癌の増殖、浸潤、転移などの悪性形質において重要な役割を担っています。VEGF 受容体の 1

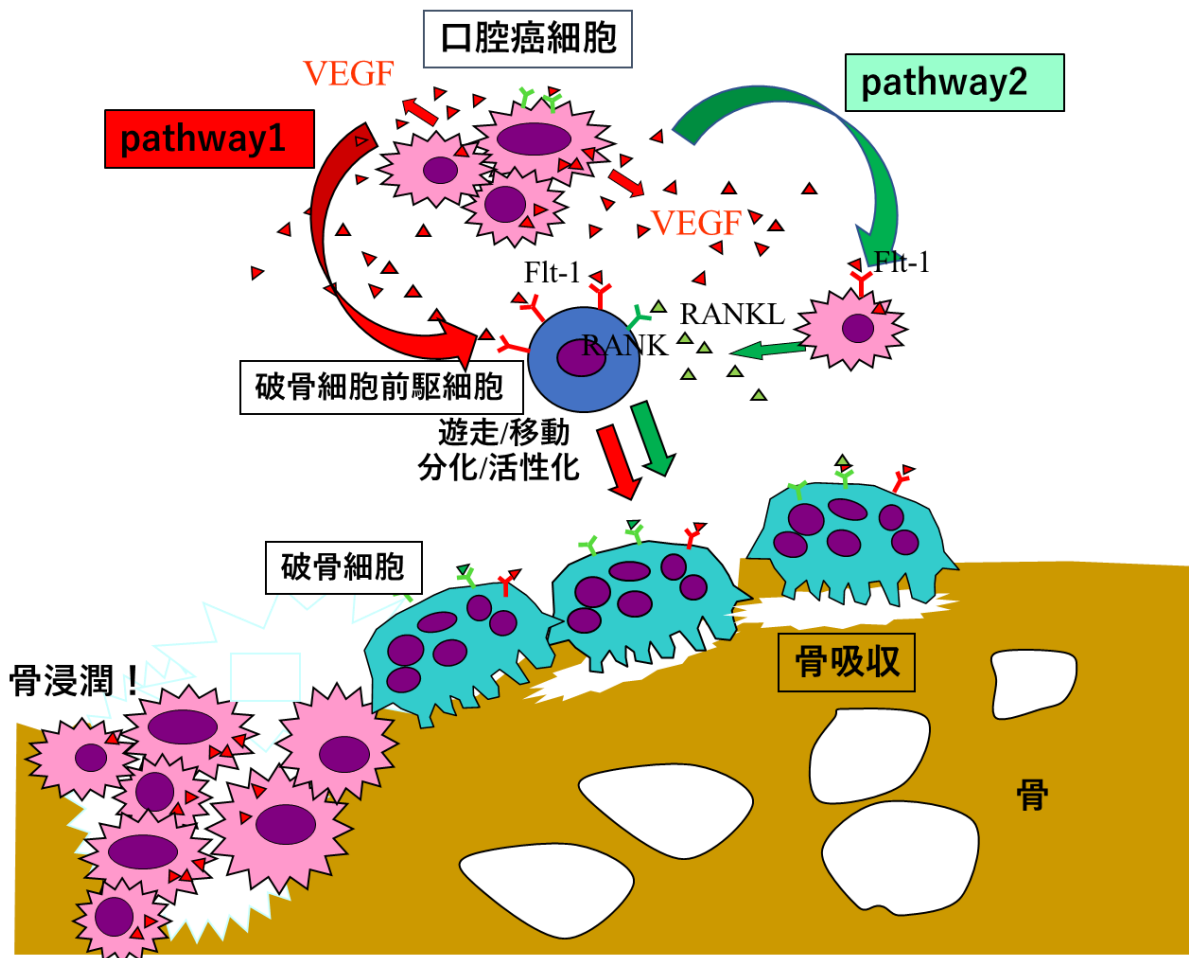
つである Flt-1（注 2）はマクロファージや破骨細胞前駆細胞にも発現し、破骨細胞の遊走に関わることが報告されており、VEGF-Flt-1 経路が OSCC の顎骨浸潤に関わる可能性があります。

### 【研究成果の内容】

広島大学病院を受診した 54 例の歯肉の OSCC 症例の VEGF 発現と X 線的顎骨破壊の程度や Flt-1 陽性の破骨細胞出現との関係を調べたところ、42 例(77%)の症例が VEGF を発現し、VEGF を発現している症例は骨破壊進行例が多く、OSCC と骨界面に出現する Flt-1 陽性破骨細胞数が有意に増加していたことから、VEGF 産生 OSCC は高い破骨細胞性骨吸収能を有することが明らかになりました。

さらに、本研究では骨吸収における VEGF-Flt-1 経路の重要性を明らかにするために培養細胞を用いた実験を行いました。実験には Flt-1 を特異的に刺激する PlGF（注 3）を用いました。PlGF で骨髄由来単核細胞（BMC）（注 4）を刺激すると、Flt-1 経路が活性化され、多数の破骨細胞が形成されました（pathway1）。癌細胞自体も Flt-1 を発現するため、PlGF で Flt-1 経路を特異的に活性化したところ Akt（注 5）や ERK1/2（注 6）の活性化を介して RANKL（注 7）発現が上昇しました。BMC と OSCC 細胞の共培養で誘導される破骨細胞形成は VEGF チロシンキナーゼ抑制剤や RANKL 中和抗体によって有意に抑制され、VEGF-Flt-1 経路の活性化によって癌細胞に誘導される RANKL が破骨細胞の活性化に関与することが明らかになりました（pathway2）。

### 【図】 OSCC が破骨細胞を活性化する 2 つの経路



**Pathway1** ; OSCC の産生する VEGF は破骨細胞前駆細胞の Flt-1 経路を直接活性化し、破骨細胞形成を促進する。**Pathway2** ; OSCC の産生する VEGF は OSCC の FLT-1 経路を活性化し、RANKL 発現を誘導して破骨細胞形成を活性化する。

## 【今後の展開】

口腔癌において、VEGF-Flt-1 経路により癌細胞の骨浸潤が亢進するメカニズムが明らかになりました。VEGF 発現の高い口腔癌では VEGF-Flt-1 経路を特異的に阻害する薬剤によって、患者の QOL を著しく損なう顎骨への浸潤を制御できる可能性があります。また、Flt-1 を発現している口腔癌では、VEGF-Flt-1 経路の活性化によって MMP 発現が増加し、口腔癌細胞自体の浸潤/転移の促進につながる可能性がありますので、今後は癌細胞自体の増殖や浸潤能における VEGF-Flt-1 経路の役割について明らかにし、VEGF-Flt-1 経路を標的とした口腔癌の制御方法を開発していきたいと思えます。

## 【用語解説】

(注1) VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor ; 血管内皮増殖因子)  
脈管形成および血管新生に関与する増殖因子。腫瘍血管の形成を促進しすることで、癌の増殖、浸潤、転移に関与する。

(注2) Flt-1 (Fms-like Tyrosine Kinase)

VEGF 受容体の 1 つで、VEGFR1 ともいう。Flk-1 (VEGFR2) に比べ VEGF との親和性は高いが、血管内皮細胞に対する作用は弱いとされる。マクロファージや破骨細胞系細胞にも発現し、細胞移動に関与する。

(注3) PlGF (placental growth factor:胎盤増殖因子)

VEGF ファミリーに分類されるサイトカインで、Flt-1 に特異的に結合するリガンドとなる。

(注4) 骨髄由来単核細胞 (Bone marrow mononuclear cell)

骨髄由来の単球/マクロファージ系の前駆細胞で、破骨細胞前駆細胞や破骨細胞分化する細胞を含んでいる。

(注5) Akt (セリン/スレオニンキナーゼ、プロテインキナーゼ B ともいう)

がんの進行やインスリンの代謝などの多様な細胞機能に重要な役割を果たす。

(注6) ERK1/2

分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (mitogen-activated protein kinase) の 1 つ。様々な細胞の機能発現や増殖に関与する。

(注7) RANKL (receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand)

TNF リガンドファミリーに属する膜結合型サイトカインで、骨芽細胞や骨髄間葉系細胞上に発現し、破骨細胞系細胞上の RANK と結合し、破骨細胞形成を活性化する。

## 【研究支援】

本研究の遂行にあたり、文部科学省・JSPS 科研費 基盤研究(A) : 21249088 の助成を受けました。

## 【お問い合わせ先】

広島大学大学院医歯薬保健学研究科 歯学講座 口腔顎顔面病理病態学研究室 准教授： 宮内 睦美 Tel : 082-257-5632 E-mail : mmiya@hiroshima-u.ac.jp 発信枚数 : A 4 版 3 枚 (本票含む)
---