

氏名・(本籍)	登米 慧 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第1030号
学位授与の日付	令和2年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	<b>SDF-1/CXCR4 induces cell invasion through CD147 in squamous cell carcinoma of the hypopharynx</b> (下咽頭扁平上皮癌において SDF-1/CXCR4 は CD147 を介して腫瘍進展能を促進する)
論文審査委員	(主査) 羽瀧 友則 教授 (副査) 柴田 浩行 教授      大森 泰文 教授

## 学位論文内容要旨

SDF-1/CXCR4 induces cell invasion through CD147  
in squamous cell carcinoma of the hypopharynx  
(下咽頭扁平上皮癌において SDF-1/CXCR4 は CD147 を介して腫瘍進展能を促進する)

申請者氏名 登米 慧

### 研究目的

頭頸部扁平上皮癌に対する治療には手術、放射線療法に加え、各種の薬剤による化学療法が行われている。しかしその治療成績はいまだ不良であり、予後の改善のために詳細な腫瘍進展機序の解明が求められている。

近年、様々な癌腫の進展にケモカインが関与することが報告され、新たな治療標的として注目されている。しかし頭頸部扁平上皮癌についてはいまだ十分な研究がなされておらず、さらなる研究が必要とされている。

また免疫グロブリンである CD147 は様々な腫瘍進展因子と相互関係を持つことが知られ、その機能が注目されている。

本研究ではケモカインレセプターである CXCR4 が頭頸部扁平上皮癌の腫瘍進展能に与える影響に関して検討した。また SDF-1/CXCR4 経路と CD147 の相互作用についても検討を行い、頭頸部扁平上皮癌の腫瘍進展におけるメカニズムを解き明かすことを目的とした。

### 研究方法

実験は in vitro で、ヒト由来下咽頭扁平上皮癌細胞株 (FaDu) を用いて行った。

### 研究成績

【下咽頭扁平上皮癌細胞株は CXCR4 を発現している】  
下咽頭扁平上皮癌 (SCC) における CXCR4 の機能を調べるため、下咽頭 SCC から樹立された FaDu 細胞における CXCR4 の発現をウェスタンブロット法で測定した。その結果、FaDu における CXCR4 の発現が確認された。

【SDF-1/CXCR4 は下咽頭 SCC 細胞の遊走能と増殖能を亢進する】

下咽頭 SCC における CXCR4 の腫瘍進展能への関与を評価するため、細胞遊走能と細胞増殖能の検討を行った。実験は FaDu 細胞を CXCR4 の ligand である SDF-1 で刺激した。この結果、FaDu 細胞の遊走および増殖は SDF-1 により有意に亢進した。次にこの亢進が CXCR4 を介した作用であることを確認するため、前述の条件に CXCR4 antagonist である AMD3100 を添加した。この結果、SDF-1 によって亢進した細胞遊走と細胞増殖は打ち消された。このことから SDF-1 は CXCR4 を介して下咽頭 SCC における細胞遊走能および細胞増殖能を誘導することが示された。

【SDF-1 は下咽頭 SCC 細胞株における CD147 の発現を誘導する】  
CD147 の発現は様々な癌種において腫瘍進展と予後の増悪に関わっている。本研究では、CD147 が CXCR4 誘導性の腫瘍形成に関与しているという仮説を立て検討を行った。FaDu 細胞を SDF-1 で処理したところ、CD147 タンパク質の発現が上昇していることをウェスタンブロット法で確認した。またこの CD147 の発現亢進は AMD3100 の添加により抑制された。以上の結果から、SDF-1/CXCR4 が下咽頭 SCC における CD147 発現を制御していることが示された。

【CD147 は SDF-1/CXCR4 が引き起こす下咽頭 SCC 細胞の浸潤を調節する】  
これまでの結果から SDF-1/CXCR4 は FaDu 細胞における細胞遊走能および細胞増殖能などの腫瘍進展能の亢進に加え、CD147 発現を誘導することが示された。しかし CD147 が SDF-1/CXCR4 誘導による腫瘍進展能の亢進と関連しているかどうかは不明であった。そこで FaDu を SDF-1 で刺激した条件に、CD147 機能阻害抗体を加えて腫瘍浸潤能の評価を行った。この結果、SDF-1 によって亢進した腫瘍浸潤能は CD147 の阻害により有意に減少した。このことから CD147 が SDF-1/CXCR4 誘導性の腫瘍形成能に関与していることが示された。

### 結論

これまで様々な癌種において CXCR4 と SDF-1 の間のコミュニケーション (SDF-1/CXCR4 経路) が複数のシグナル伝達経路を活性化し、腫瘍細胞の浸潤や遠隔転移を促進することが明らかになってきた。

本研究では、SDF-1/CXCR4 経路が下咽頭扁平上皮癌細胞株である FaDu 細胞の浸潤・増殖に関与していることを明らかにした。また SDF-1/CXCR4 経路は CD147 発現を増強し、この CD147 が SDF-1/CXCR4 によって誘導される腫瘍進展能のメディエーターとして機能していることを示した。

これらの結果は、SDF-1/CXCR4 経路が下咽頭癌治療の新たな治療標的となるだけでなく、CD147 を同時に阻害することがその効果を増強させる可能性を示している。

しかしその一方で SDF-1/CXCR4 刺激によって得られた浸潤能の亢進は、CD147 のみの阻害では完全には抑制されない。このことは CD147 以外にも SDF-1/CXCR4 が腫瘍進展を促進する経路があることを示唆している。今後、これらの経路を解明することが頭頸部治療の進歩に必要であると考えられる。

## 学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主査：羽瀨 友則申請者：登米 慧**SDF-1/CXCR4 induces cell invasion through CD147 in squamous cell carcinoma of the hypopharynx**

（下咽頭扁平上皮癌において SDF-1/CXCR4 は CD147 を介して腫瘍進展能を促進する）

## 要旨

頭頸部扁平上皮癌に対する治療には手術、放射線療法に加え、各種の薬剤による化学療法が行われている。しかしその治療成績はいまだ不良であり、予後の改善のために詳細な腫瘍進展機序の解明が求められている。

近年、様々な癌腫の進展にケモカインが関与することが報告され、新たな治療標的として注目されている。また免疫グロブリンである CD147 は様々な腫瘍進展因子と相互関係を持つことが知られ、その機能が注目されている。

本研究ではケモカインレセプターである CXCR4 が頭頸部扁平上皮癌の腫瘍進展能に与える影響と SDF-1/CXCR4 経路と CD147 の相互作用について、ヒト由来下咽頭扁平上皮癌細胞株(FaDu)を用いて検討した。

結果として、①ウェスタンブロット法により下咽頭扁平上皮癌細胞株 FaDu は CXCR4 を発現していること。②FaDu 細胞の遊走および増殖は SDF-1 により有意に亢進し、CXCR4 antagonist である AMD3100 により細胞遊走と細胞増殖の更新は打ち消された。このことから SDF-1 は CXCR4 を介して下咽頭 SCC における細胞遊走能および細胞増殖能を誘導すること。③ウェスタンブロット法により SDF-1 は FaDu 細胞における CD147 の発現を誘導し、この CD147 の発現亢進は AMD3100 の添加により抑制された。以上の結果から、SDF-1/CXCR4 が FaDu 細胞における CD147 発現を制御していること。④SDF-1 によって亢進した腫瘍浸潤能は CD147 の阻害により有意に減少することを示し、CD147 が SDF-1/CXCR4 誘導性の腫瘍浸潤能亢進をつかさどること、の以上 4 点を示した。

本研究では、SDF-1/CXCR4 経路が下咽頭扁平上皮癌 FaDu 細胞の浸潤・増殖に関与していることを明らかにした。また SDF-1/CXCR4 経路は CD147 発現を増強し、この CD147 が SDF-1/CXCR4 によって誘導される腫瘍進展能のメディエーターとして機能していることを示した。これらの結果により、SDF-1/CXCR4 経路や CD147 が下咽頭癌治療の新たな治療標的となる可能性が示された。

## 1) 斬新さ

(1) 下咽頭扁平上皮癌細胞株 FaDu 細胞の遊走および増殖は SDF-1 により有意に亢進し、CXCR4 antagonist である AMD3100 により細胞遊走と細胞増殖の更新は打ち消された。このことから SDF-1 は CXCR4 を介して下咽頭 SCC における細胞遊走能および細胞増殖能を誘導することを示したこと。(2) SDF-1/CXCR4 が FaDu 細胞における CD147 発現を制御していることを示したこと。(3) CD147 が SDF-1/CXCR4 誘導性の腫瘍浸潤能亢進をつかさどることを示したこと。以上は本研究による新知見の重要事項であり、斬新さを支持するものである。

## 2) 重要性

SDF-1/CXCR4 経路が下咽頭扁平上皮癌 FaDu 細胞の浸潤・増殖に関与していることを明らかにし、SDF-1/CXCR4 経路は CD147 発現を増強し、この CD147 が SDF-1/CXCR4 によって誘導される腫瘍進展能のメディエーターとして機能していることを示した。これらの結果により、SDF-1/CXCR4 経路や CD147 が下咽頭癌治療の新たな治療標的となる可能性が示された。これらは、未だ決定的な治療法のない予後不良の下咽頭扁平上皮癌の治療に結び付く重要な研究成果である。

## 3) 研究方法の正確性

細胞培養、ウェスタンブロット法、細胞増殖能評価、細胞浸潤や遊走能評価の方法と評価など、妥当性のある方法で行われている。得られたデータの解釈も妥当である。

## 4) 表現も明確さ

抄録、背景、対象と方法、結果、考察、結論、図など明瞭に記載されている。本研究成果は既に学術雑誌に英文論文として掲載受理されており、学位論文として校正、表現など問題ない。

以上、本論文は学位を授与するに十分値する内容と判定された。