

コレステロールは口腔扁平上皮癌における Caveolin-1 の局在と細胞遊走能を制御する

口腔病理学分野 山 崎 学

研究の背景

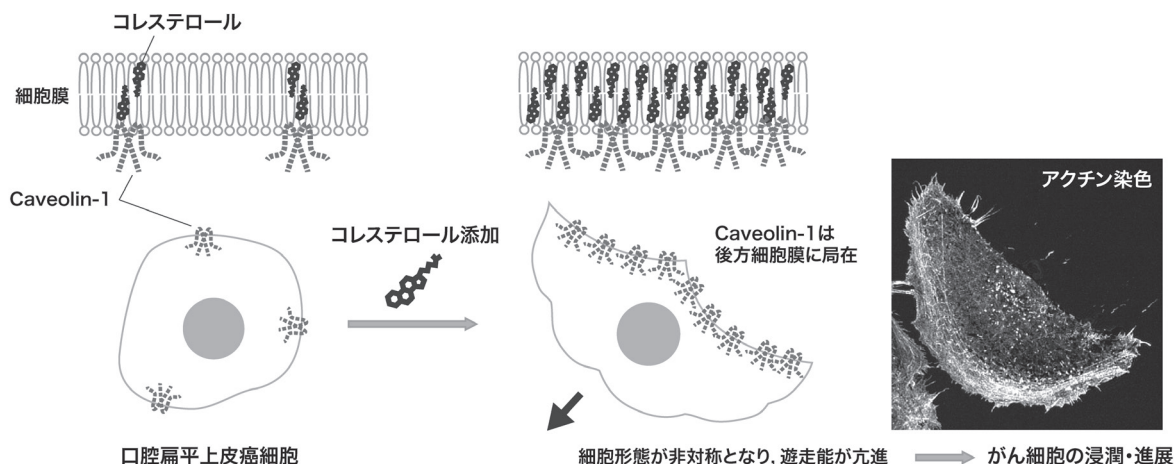
コレステロールは細胞膜を構成する主要脂質成分であるとともに、ステロイドホルモンを合成する原料でもあり、生体に必須の物質です。しかしながら、血中コレステロールが高い状態が持続すると動脈硬化症などのリスク上昇につながります。これまでの研究では、正常組織に比べ、がん組織にはより多くのコレステロールが含有されていることが示されていましたが、口腔扁平上皮癌細胞におけるコレステロールの役割について十分に解明されていませんでした。

研究成果

私たちはコレステロールの細胞内輸送に関わる Caveolin-1 (CAV1) に注目して、コレステロールががん細胞の機能に果たす役割を検討しました。口腔扁平上皮癌由来の培養細胞に対して細胞

内コレステロールを人為的に増減させて、タイムラプス観察で細胞の挙動を観察したところ、コレステロール量を減少させたがん細胞は縮小し、細胞遊走能が低下したのに対して、コレステロール量を増加させたがん細胞は葉状突起の伸長を示して非対称的な形態へと変化し、細胞遊走能が亢進しました。この際、コレステロール添加細胞では CAV1 は進行方向に対して後方の細胞膜に局在し、本現象が細胞極性形成に関与することがわかりました (図)。

次に、口腔扁平上皮癌の病理組織標本において、CAV1 の発現を免疫組織化学的に検討しました。がん細胞は CAV1 を強く発現していましたが、がん細胞における CAV1 細胞膜陽性率が症例により大きく異なる点に注目して、CAV1 細胞膜陽性率と臨床病理学的因子との相関を解析しました。その結果、CAV1 細胞膜陽性が多くみられる腫瘍ほど、リンパ節転移をきたしやすい



Chan NN, et al., Cholesterol Is a Regulator of CAV1 Localization and Cell Migration in Oral Squamous Cell Carcinoma. Int J Mol Sci 2023, 24, 6035より改変

図 コレステロールを添加した口腔扁平上皮癌細胞では、Caveolin-1が後方細胞膜に局在し、細胞形態の非対称性と遊走能亢進が誘導される

く、臨床病期が進行していること、さらに術後の無再発生存率が有意に低いことが判明しました。

本研究により、コレステロールはCAV1細胞膜局在の制御を介して口腔扁平上皮癌細胞の遊走能を高めることで、口腔がんの進展に寄与する可能性が示されました。

今後の展開

脂質異常症の治療には血中コレステロールを下げる薬剤が広く使用されています。今後、このような薬剤が口腔扁平上皮癌の発生・進展にどのように作用するのかを解明して、コレステロールを

標的とした新規治療法開発につなげていきたいと考えています。

紹介論文情報

Chan NN, Yamazaki M, Maruyama S, Abé T, Haga K, Kawaharada M, Izumi K, Kobayashi T, Tanuma JI. Cholesterol Is a Regulator of CAV1 Localization and Cell Migration in Oral Squamous Cell Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(7): 6035.

doi: 10.3390/ijms24076035.

