

令和3年6月1日

## 扁平上皮がん細胞で高発現している HBp17 タンパクに 細胞分化を抑制させ、がん細胞の増殖を促進する機能を発見

～ 口腔がん治療に新たな可能性を開く ～

### 【本研究成果のポイント】 論文掲載

- 扁平上皮がん細胞で高発現している HBp17 (Heparin Binding Protein17) タンパクをコードしている遺伝子をゲノム編集技術によりノックアウトした細胞では、ノックアウトしていない細胞に比べ、腫瘍増殖、細胞運動能や造腫瘍性が著しく抑制されました。
- 両細胞の発現分子の網羅的解析を行ったところ、HBp17 がノックアウト(KO)された細胞では細胞分化を促進する分子が高発現していました。

### 【概要】

東亜大学医療学部 岡本 哲治 教授（広島大学名誉教授）及び広島大学病院 新谷 智章 講師、檜垣 美雷 歯科診療医、らの研究グループは、扁平上皮がん細胞における Heparin-binding protein 17 (HBp 17) タンパクの新たな機能を明らかにしました。

HBp17/FGFBP-1 (heparin binding protein17/fibroblast growth factor binding protein-1 以下 HBp17 と略します) は、口腔がんの大部分を占める扁平上皮がんを高発現され、扁平上皮がんの増殖や血管新生に密接に関与していることを、私たちの研究グループ等が明らかにしてきました。また、活性ビタミン D (VD3) が扁平上皮がん細胞における HBp17 の発現を抑制し、扁平上皮がん細胞の増殖を抑制することも報告してきました。

本研究では、ゲノム編集技術 (CRISPR/Cas9) を用いて、扁平上皮がん細胞の HBp17 遺伝子をノックアウト (KO) し、HBp17 の機能解析を行いました。その結果、HBp17 遺伝子 KO 扁平上皮がん細胞では、細胞分化が促進されることで、細胞増殖能、運動能や造腫瘍性が抑制されることが明らかになりました。

今回の結果から、口腔がんの大部分を占める扁平上皮がん細胞における HBp17 を標的にしたがん治療の可能性が考えられました。

本研究成果は、日本時間：2021年5月29日、スイスの医学誌「Cancers」オンライン版に掲載されました。

### ＜発表論文＞

・論文タイトル：

Heparin-binding protein 17/fibroblast growth factor-binding protein-1 knockout inhibits proliferation and induces differentiation of squamous cell carcinoma cells

- 著者：  
新谷智章<sup>1</sup>、檜垣美蕾<sup>2</sup>、岡本哲治<sup>3</sup>  
1. 広島大学病院 口腔検査センター  
2. 広島大学病院 顎・口腔外科  
3. 東亜大学 医療学部
- 掲載雑誌：Cancers DOI 番号：<https://doi.org/10.3390/cancers131126>
- 論文掲載ページ：<https://www.mdpi.com/2072-6694/13/11/2684>

## 【背景】

扁平上皮がんは口腔がんの大部分を占めます。HBp17 (Heparin Binding Protein17) は、扁平上皮がん細胞株 A431 細胞の培養上清より私たちの研究グループが精製し、その遺伝子構造を明らかにした分泌タンパクです。扁平上皮細胞で特異的に発現され、線維芽細胞増殖因子-1, -2 (FGF-1, -2) (#1) と可逆的に結合し、細胞外への FGFs の分泌や、細胞表面での FGFs の安定性・遊離・活性化に深く関与していること、さらに、HBp17 は口腔扁平上皮がんの悪性化に伴い高発現し、その増殖や血管新生に密接に関与していることや、活性型ビタミン D<sub>3</sub> が口腔扁平上皮がんにおける HBp17 の発現を抑制することで増殖を抑制することも明らかにしてきました。

## 【研究成果の内容】

今回研究では、扁平上皮がん細胞における HBp17 の新たな機能を明らかにするため、ゲノム編集技術 (CRISPR/Cas9) (#2) を用いて、HBp17 をノックアウト (KO) した扁平上皮がん細胞を作製しました。HBp17 KO 扁平上皮がん細胞 (#3、#4) は KO していない対照細胞と比較して細胞増殖能 (図 1)、細胞運動能が有意に低下していました。

また、HBp17 KO 扁平上皮がん細胞を移植した免疫不全マウスの背部皮下に移植した腫瘍の造腫瘍性や増殖能も有意に低下していました (図 2)。

KO 細胞と対照細胞間での遺伝子発現の差異 (マイクロアレイ) 解析およびタンパク発現の差異 (プロテオーム) 解析を行った結果、HBp17 KO 扁平上皮がん細胞では対照細胞と比較して上皮細胞の細胞分化 (#5) や終末分化 (#6) に関わる分子の発現が著しく上昇していました。

## 【今後の展開】

HBp17 は扁平上皮がん細胞の分化を抑制することで、細胞増殖、運動能や造腫瘍性を促進していることが明らかになりました。今回の結果から、今後 HBp17 を標的にした扁平上皮がんの治療への応用の可能性が期待されます。

## 【参考資料】

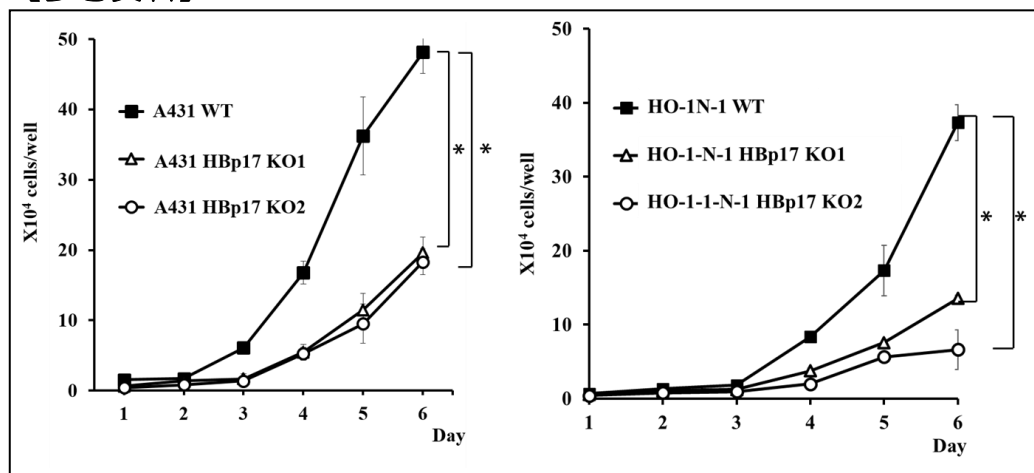


図 1：（左）：HBp17 遺伝子を KO した扁平上皮癌細胞株 A431 (A431 HBp17 KO1, A431 HBp17 KO2) と対照細胞 (A431 WT) を細胞培養皿上で増殖させた結果、HBp17 KO 細胞の細胞増殖能は WT 細胞に比べ有意に抑制された。（右）：HBp17 遺伝子を KO した口腔扁平上皮癌細胞株 HO-1-N-1 (HO-1-N-1-HBp17-KO1, HO-1-N-1-HBp17-KO2) と対照細胞 (HO-1-N-1 WT) を細胞培養皿上で増殖させた結果、HBp17 KO 細胞の細胞増殖能は WT 細胞に比べ有意に抑制された。

A431；外陰部由来扁平上皮癌細胞株 HO-1N-1；口腔由来扁平上皮癌細胞株

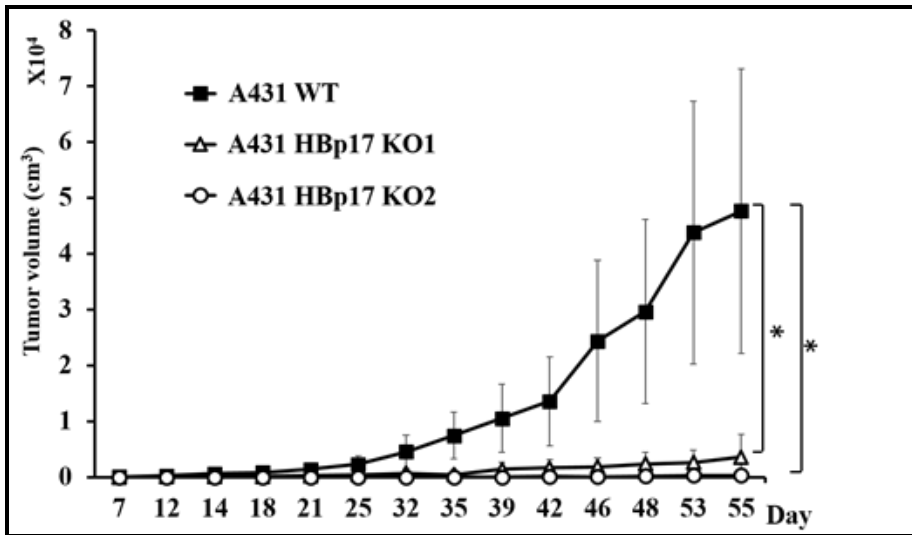


図 2： HBp17 KO 細胞 (A431 HBp17 KO1, A431 HBp17 KO2) と対照細胞 (A431 WT) をヌードマウスの背部皮下に移植した。HBp17 KO 細胞は、対照細胞 (WT) に比べ腫瘍増殖能は有意に抑制された。またさらに、A431 HBp17 KO2 のクローンでは造腫瘍能を失っていた。

### <用語説明>

#### (#1) 線維芽細胞増殖因子

種々の腫瘍細胞、上皮細胞や線維芽細胞をはじめとするさまざまな細胞に対して増殖活性や分化誘導活性などの作用を示す細胞増殖因子のこと。

#### (#2) ゲノム編集技術

生物が持つ遺伝子を目的とする場所で切断することにより、特定の遺伝子が担う形質を欠失・改良することができる技術のこと。本研究で用いた、CRISPR (クリスパー) はゲノムの狙った位置にくっつく RNA で、Cas9 (キャスナイン) はその横を切るハサミの役割を果たす酵素で、細胞に入れると、ゲノムの狙った部位を上手に切って、目的の遺伝子の機能を失わせることができます。

#### (#3) A431；外陰部由来扁平上皮癌細胞株

#### (#4) HO-1N-1；口腔由来扁平上皮癌細胞株

#### (#5) 細胞分化

1 つの受精卵から分裂した細胞が、筋細胞、神経細胞、上皮細胞などの異なった機能を持つ細胞になる現象のこと。

#### (#6) 終末分化

分化の最終段階に達した細胞は、もはや異なる系列の細胞へと分化することはない。このような細胞を終末分化した細胞という。扁平上皮組織の上皮細胞では、基底層の基底細胞のみが細胞分裂をしており、分裂した一つの細胞はそのまま基底層に止まり、もう一つの細胞は終末分化に向かう。

#### 【お問い合わせ先】

東亜大学医療学部 教授 岡本哲治

Tel：083-256-1111 (内線5092)

E-mail：tetsuok\*toua-u.ac.jp (注：\*は半角@に置き換えてください)