

2023年4月3日

新潟大学

## 口腔がん進展とコレステロールの関係が明らかに

— コレステロールは口腔がん細胞の運動性を高める —

新潟大学大学院医歯学総合研究科の Nyein Nyein Chan（大学院生）と同研究科口腔病理学分野の山崎学准教授、田沼順一教授らの研究グループは、がん細胞中に含まれるコレステロールの量が増加すると口腔がんの進展を引き起こすことを明らかにしました。本発見により、口腔がん進展を制御・抑制する新規治療法開発へ向けた基礎的研究の発展が期待されます。

本研究成果は、2023年3月23日に国際学術誌「International Journal of Molecular Sciences」にオンライン掲載されました。

### 【本研究成果のポイント】

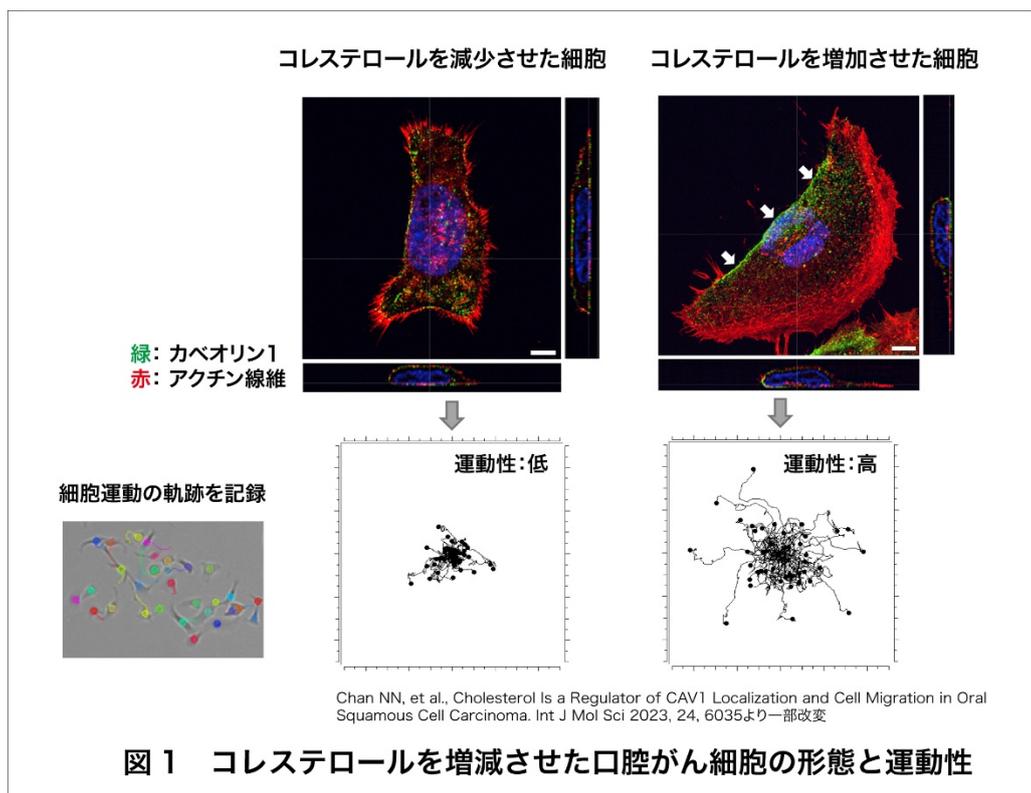
- 口腔がん細胞でコレステロールを人為的に増減させた実験から、細胞内のコレステロールレベルを増加させた際、がん細胞は非対称な形態を示し、運動性が高まることがわかりました。
- コレステロールを増加させた細胞では、コレステロール結合蛋白質であるカベオリン1（注1）が細胞の片側に偏って存在することで、非対称な細胞形態を誘導することが示されました。
- 口腔がん病理組織での検討から、カベオリン1が細胞膜に高発現する病変では、手術後の再発またはリンパ節転移率が高いことがわかりました。
- がん細胞内コレステロールを標的とした新規治療法開発への展望が期待されます。

### 1. 研究の背景

コレステロールは生体の維持に必須の物質で、細胞膜の主要構成成分であるとともに、ステロイドホルモンなどを合成するための原料となります。コレステロールは食事から摂取するだけでなく、細胞の中でも作られています。血中コレステロールが高い状態が持続すると、動脈硬化症をはじめとする疾患のリスク上昇につながります。これまでの研究から、正常組織に比べて、がん組織には多くのコレステロールが含まれていることが示されてきましたが、口腔がん細胞におけるコレステロールの役割については十分にわかっていませんでした。

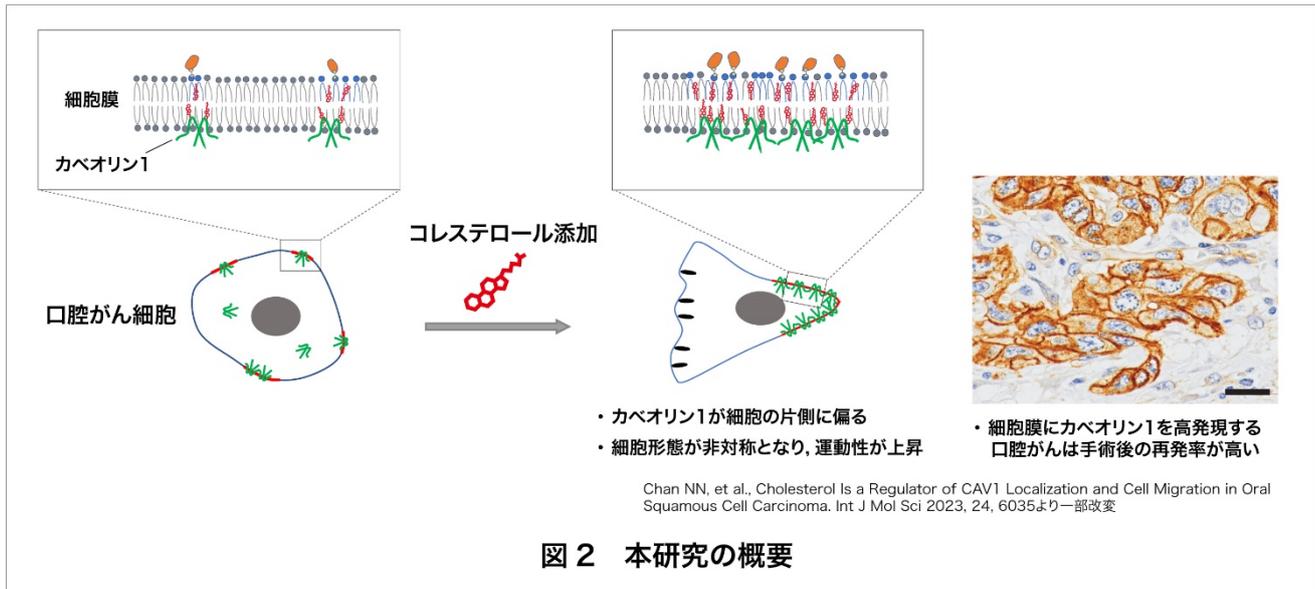
## II. 研究の概要・成果

本研究グループは、口腔がん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、細胞の挙動を観察しました。コレステロールを減少させた細胞は縮小し、運動性が低下した一方、コレステロールを増加させた細胞は細胞突起を伸ばして非対称的な形態に変化し、高い運動性を示しました（図 1）。これより、コレステロール増加により細胞の非対称性がもたらされ、細胞運動能が上昇したことが示唆されました。さらに、コレステロール結合蛋白質として知られているカベオリン 1 の存在部位を調べたところ、コレステロール添加細胞では、カベオリン 1 が細胞の片側の細胞膜上にまとまって存在することがわかりました（図 1 白矢印）。



口腔がん病理組織でコレステロール量を測定することは技術的に不可能なため、カベオリン 1 の発現状態を検討した結果、口腔がん細胞の細胞膜にカベオリン 1 が多く発現されていた病変ほど、手術後の再発またはリンパ節転移率が高いという関連性を見出しました。

本研究により、口腔がん細胞において過剰なコレステロールがカベオリン 1 の局在を制御することで、細胞運動能が上昇し、がんの進展を加速させる可能性が示されました（図 2）。



### III. 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がんの発生・進展に関係するのかを解明することで、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。

### IV. 研究成果の公表

本研究成果は、2023年3月23日（日本時間）、国際学術誌「International Journal of Molecular Sciences」に掲載されました。

論文タイトル：Cholesterol Is a Regulator of CAV1 Localization and Cell Migration in Oral Squamous Cell Carcinoma

著者：Nyein Nyein Chan, Manabu Yamazaki \*, Satoshi Maruyama, Tatsuya Abé, Kenta Haga, Masami Kawaharada, Kenji Izumi, Tadaharu Kobayashi and Jun-ichi Tanuma  
\* 責任著者

doi: 10.3390/ijms24076035

#### 【用語解説】

(注1) カベオリン1

細胞膜に存在するカベオラ（微小なくぼみ）の形成に関わる蛋白質。コレステロールへの結合能力を有し、コレステロールの細胞内輸送にも関わっている。

#### 本件に関するお問い合わせ先

新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔病理学分野  
准教授 山崎 学（やまざき まなぶ）  
E-mail : manyamaz@dent.niigata-u.ac.jp