

## Now & New

# SDGs を推進するニコチンと口腔癌の研究

伊原木聡一郎

Sustainable Development Goals (SDGs) の 17 の目標のうち、医療に関係する目標 3 は「あらゆる年齢のすべての人々の健康的な生活を確保し、福祉を推進する」を掲げている。その目標の具体的な内容を見ていくと、ターゲット 3.a において「すべての国々において、タバコの規制に関する世界保健機関枠組条約の実施を適宜強化する」として、タバコ対策が挙げられている。著者は、SDGs を推進する研究大学である岡山大学に所属し、タバコと癌との関連について研究を行ってきた。今回、タバコの成分の中でも、特にニコチンと癌転移および抗腫瘍薬耐性との関連について、概説する。

タバコ煙は 5,000 種類以上の化学物質を含有し、そのうち 60 種類以上の化学物質に発癌性がある。タバコ煙の主成分の一つであるニコチンは依存性に関与するが、発癌性はないと考えられてきた。そのため禁煙治療のためにニコチンをガムやパッチの形態で補給するニコチン置換療法が行われている。タバコ煙中のニコチンは、喫煙により肺胞や口腔などの粘膜上皮から吸収され、血中へ移行する。血中のニコチンが中脳腹側被蓋野に存在するニコチン性アセチルコリン受容体に結合すると、視床下部の側坐核にドーパミンが放出され、多幸感をもたらす。この脳内報酬系への作用が反復されることで、ニコチン依存となっていく。

アセチルコリンは神経筋接合部や神経終末などに存在し、神経伝達物質としての役割が最もよく知られている。しかしアセチルコリンは上皮細胞、血管内皮細胞、免疫細胞など非神経細胞でも合成され、神経系以外で細胞間情報伝達を担うことが明らかになった。その受容体であるニコチン性アセチルコリン受容体も、癌細胞を含む多種多様な非神経細胞に存在することが分かってきた。

最近の研究によって、ニコチンが癌転移と抗腫瘍薬耐

性に関与していることが明らかになりつつある。特に最もタバコ煙中のニコチンに曝露される臓器である肺で発生する非小細胞肺癌と小細胞肺癌のいずれにおいても研究が進んでおり、ニコチンが特に  $\alpha 7$  ニコチン性アセチルコリン受容体を介して、癌細胞の増殖、浸潤および血管新生を惹起し転移を促進することが報告されている。またニコチンは肺癌細胞において抗アポトーシス作用を示し、抗腫瘍薬耐性にも関与する。

肺と同じく、口腔もタバコ煙中のニコチンに曝露される臓器であるにも関わらず、ニコチンが口腔扁平上皮癌（口腔癌）に与える影響についての報告は今までなかった。われわれは以前、ニコチン性アセチルコリン受容体が乳癌細胞に存在すること、またニコチンが乳癌細胞の肺転移に関与していることを報告した<sup>1)</sup>。この研究結果から、ニコチンが口腔癌の転移を促進しているとの着想に至り研究を継続してきた。その結果、口腔癌細胞に  $\alpha 7$  ニコチン性アセチルコリン受容体が存在すること<sup>2)</sup>、ニコチンが口腔癌のリンパ節転移を促進していること、またニコチン性アセチルコリン受容体を阻害することで転移抑制効果が得られることを明らかにした<sup>3)</sup>。さらにニコチンは口腔癌に対する唯一の分子標的治療薬であるセツキシマブの耐性にも関与していることを明らかにした。ニコチンガム、ニコチンパッチは禁煙補助剤として広く用いられている。それにも関わらず、ニコチンが口腔癌のリンパ節転移や抗腫瘍薬耐性を促進しているということは、国民生活に直結する大きな課題である。また本研究でニコチンによる転移促進機構および抗腫瘍薬耐性機構が解明されたこと、その機構を選択的に阻害することで、将来の分子標的治療薬の開発に繋がる可能性を秘めている。この研究を継続することで微力ながら SDGs 達成に貢献することが出来ればと考えている。

文献

- 1) Guo J, Ibaragi S, Zhu T, Luo L, Hu G, Huppi P, et al: Nicotine promotes mammary tumor migration via a signaling cascade involving protein kinase C and cdc42. *Cancer Res*, 2008; 68: 8473-8481.
- 2) Nishioka T, Tada H, Ibaragi S, Chen C, Sasano T. Nicotine exposure induces the proliferation of oral cancer cells through the  $\alpha 7$  subunit of the nicotinic acetylcholine receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019; 509: 514-520.
- 3) Shimizu R, Ibaragi S, Eguchi T, Kuwajima D, Kodama S, Nishioka T, et al: Nicotine promotes lymph node metastasis and cetuximab resistance in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Oncol*. 2019; 54: 283-294.

(岡山大学学術研究院医歯薬学域 准教授)