

〔MINI REVIEW〕

悪性腫瘍の骨破壊における破骨細胞とがん細胞の相互作用

島谷 真梨¹⁾, 谷村 明彦²⁾, 志茂 剛¹⁾

1) 北海道医療大学歯学部生体機能・病態学系組織再建口腔外科学分野

2) 北海道医療大学歯学部口腔生物学系薬理学分野

Interaction between osteoclasts and cancer cells in bone destruction of malignant tumors

Mari Shimatani¹⁾, Akihiko Tanimura²⁾, Tsuyoshi Shimo¹⁾

1) Division of Reconstructive Surgery for Oral and Maxillofacial Region, Department of Human Biology and Pathophysiology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

2) Division of Pharmacology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

Summary

More than 90% of oral malignancies are squamous cell carcinomas (OSCC), and lesions of this cancer can invade the maxillary and mandible bones. Elucidation of the cellular and molecular mechanisms of OSCC bone invasion is necessary to minimize the spread of OSCC and to plan surgical resections that preserve the maxilla and mandible. The commonly accepted mechanism of bone destruction is that cancer dominates physiological bone remodeling processes such as osteoclast-mediated destruction of inorganic bone components and collagen degradation. Numerous studies have demonstrated that osteoclast-mediated bone resorption

is important during the course of the disease in both primary and secondary osteosarcomas. In addition, the possibility of direct bone destruction by OSCC cells has been suggested to take place, but the mechanism is not well understood and the possible involvement of OSCC cells in bone invasion is controversial. Based on these reports, a model has been proposed in which both osteoclasts and cancer cells are involved in bone resorption. This review introduces these models with related research, and discusses its clinical implications.

はじめに

口腔がんは顎口腔領域に発生する悪性腫瘍の総称であり、病理組織学的に口腔がんの90%以上は口腔扁平上皮癌 (oral squamous cell carcinoma; OSCC) であり、毎年177,000人が死亡していると推定されている (Sung et al., 2021)。OSCCは5年生存率が約60%で、進行がんではそれが30%以下に低下する侵襲性の高いがんである (Chinn & Myers, 2015)。OSCCは、しばしば上顎および下顎骨に浸潤し、その顎骨浸潤率は、およそ16%から45%と報告され (Hoffmannova et al., 2010; Chen et al., 2011; Lubek et al., 2011)、顎骨切除における顎骨浸潤は予後因子となる (Yoshida et al., 2018)。したがって、顎骨浸潤を伴う進行OSCCの骨浸潤に関する細胞学的・分子生物学的メカニズムの解明が必要である。

これまでの研究で、骨への侵入と骨内での癌進行にお

いて、OSCCから放出される様々な局所因子に反応した破骨細胞が、癌における骨破壊や骨浸潤において重要な役割を果たすことが示唆されている (Ishikuro et al., 2008; Kayamori et al., 2010; Sato et al., 2013; Tohyama et al., 2016; Takabatake et al., 2019; Wada et al., 2019; Yoshida et al., 2021)。

がんの種類によって転移する臓器は異なるが、骨は一般的に転移の多い臓器である (Coleman, 2001; Mundy, 2002; Roodman, 2004; Casique-Aguirre et al., 2018; Norregaard et al., 2021; Ryan et al., 2022)。がん細胞は骨の破壊によって腫瘍が拡大するための空間を拡大し、さらに増殖と生存を支える成長因子等を放出させることによって腫瘍の形成と進行に適した環境を作り出す負の悪循環が存在する (Yang et al., 2020)。

一般的に知られている骨破壊の機構としては、破骨細胞を介した無機質骨成分の破壊やコラーゲン分解などの

生理的な骨リモデリングの過程が、がんによって支配される (Norregaard et al., 2021). 生理的な骨リモデリングの過程では、骨表面で分化した破骨細胞が、タンパク質分解酵素や酸の分泌によって骨を溶解するのに対し (Hadjidakis & Androulakis, 2006; Yavropoulou & Yovos, 2008), がんにおける骨浸潤や骨破壊では、がん細胞から放出される様々な局所因子に破骨細胞が反応して、無機質骨成分の破壊やコラーゲン分解などが起こることが知られている (Ishikuro et al., 2008; Kayamori et al., 2010; Sato et al., 2013; Tohyama et al., 2016; Wada et al., 2019; Norregaard et al., 2021). がん細胞が放出する局所因子として、インターロイキン (IL) -1, IL-6, IL-8, IL-11, プロスタグランジンE3, 腫瘍壊死因子 α (TNF- α), M-CSF, 血管内皮増殖因子 (VEGF), および RANKL を含むサイトカインおよび増殖因子が報告されている (Grano et al., 2000; Winding et al., 2000; Mancino et al., 2001; Zhang et al., 2001; Saunders et al., 2006; Costa-Rodrigues et al., 2011; Heymann, 2012; Ohba et al., 2014; Maurizi & Rucci, 2018; Corre et al., 2020; Mandal, 2020). これらの局所因子によって起こる破骨細胞の過度な形成および活性化は、過度な骨吸収を引き起こし、最終的には病的な骨破壊につながる。これらの成長因子は、生理的な条件下では骨芽細胞前駆細胞の生成を促進するが (Sims & Martin, 2020), がんの骨浸潤においてはがん細胞の増殖も刺激することになる。さらに骨吸収の際に放出されるカルシウムは、がん細胞に発現するカルシウム感受受容体を介してがん細胞の増殖を促進し、さらに副甲状腺ホルモン関連タンパク質の放出の促進によって骨芽細胞系細胞による RANKL の発現の増加や、破骨細胞分化抑制因子 (osteoprotegerin; OPG) の発現を低下させる (Guisse et al., 1996; Sanders et al., 2000; Yamaguchi et al., 2001; Yano et al., 2004; Joeckel et al., 2014; Cappariello & Capulli, 2018; Zhao et al., 2020).

がんによる骨破壊には、骨肉腫のような原発性骨がんによるものと、乳癌、前立腺癌、結腸癌などに由来する骨転移によるものがある (Norregaard et al., 2021). 多くの研究により、原発性骨肉腫と二次性骨肉腫のいずれにおいても、骨の破壊・浸潤における破骨細胞を介した骨吸収の重要性が知られており (Norregaard et al., 2021), OSCC の骨浸潤においても破骨細胞が大きく関与していることは明らかである (Kayamori et al., 2010; Martin et al., 2010; Wysluch et al., 2010). 一方で、がん細胞が直接的に骨の分解に関与していることが、原発性骨がんと骨転移の両方で報告されている (Eilon & Mundy, 1978; McDonald et al., 1983; Sanchez-Sweatman et al., 1997;

Sanchez-Sweatman et al., 1998; Lee et al., 2001). OSCC 自身が骨を吸収する能力を有するか否かについては議論が多く、そのメカニズムもよくわかっていない。しかし近年、これらの報告を総合的に考察した結果として、破骨細胞とがん細胞の両方が骨吸収に関与するモデルが提唱されている (Norregaard et al., 2021). 本ミニレビューでは、がんによる骨吸収モデルと関連する研究を紹介し、その臨床的な意義とそれをふまえた OSCC の骨破壊メカニズムについて考察する。

がんによる骨破壊メカニズム

1) 骨破壊の比較

がんの骨微小環境において、骨破壊は破骨細胞がその役割を担い (図A) (Norregaard et al., 2021), 一方で腫瘍細胞が破骨細胞を介さず直接的に骨破壊を行うメカニズムがある (図B) (Norregaard et al., 2021). これらの知見に基づいて、骨破壊プロセスにおける破骨細胞とがん細胞の両方が直接的に関与するモデルも提案されている (図C) (Norregaard et al., 2021). このモデルでは、生理的な骨リモデリング (図D) に基づいて、特にこのプロセスにおける逆転相細胞 (reversal cells) の役割が注目されている (Norregaard et al., 2021).

生理的な骨リモデリングにおいて、破骨細胞によって吸収された骨表面には新たに骨形成系細胞が遊走し骨形成が開始される (図D). この骨吸収期と骨形成期の間は逆転期と呼ばれ (Abdelgawad et al., 2016), その表面 (逆転相表面) を覆う細胞が逆転相細胞と呼ばれる。この逆転相細胞は matrix metalloproteinase (MMP) の分泌などによって、脱灰によって露出した骨基質表面のコラーゲン分解のステップに関与するとともに、骨表面で骨芽細胞へと分化すると考えられている (Everts et al., 2002; Andersen et al., 2004; Parikka et al., 2005; Pirapaharan et al., 2019). 上記の破骨細胞による骨破壊 (図A), がん細胞による骨破壊 (図B), 破骨細胞とがん細胞の協同骨破壊 (図C), 生理的な骨リモデリング (図D) に関係する文献を表にまとめた。

がん細胞の逆転相細胞と類似した特徴が、ヒト溶骨性骨肉腫 (Engelholm et al., 2016), メラノーマの骨転移モデルマウス (Sanchez-Sweatman et al., 1997), 骨髄腫細胞 (McDonald et al., 1983) などの組織学的分析において示されている。具体的には、生理的な骨リモデリングでは骨吸収に関与する破骨細胞近傍に逆転相細胞が分布する。がん細胞は逆転相細胞と同様に、侵食された骨表面に局在して直接的に、破骨細胞主導の骨吸収に関与することが示唆されている (Pirapaharan et al., 2019). が

表. がんにおける骨破壊モデルとそれに対応する文献

図A 破骨細胞による骨破壊	図B がん細胞による骨破壊	図C 破骨細胞とがん細胞の協同骨破壊	図D 生理的な骨リモデリング
・ Brown & Browne, 1995	・ Kawamata et al., 1997	・ Avnet, 1992	・ Everts et al., 2002
・ Guise et al., 1996	・ Eilon & Mundy, 1978	・ Engelholm et al., 2016	・ Goto et al., 2003
・ Grano et al., 2000	・ McDonald et al., 1983	・ Norregaard et al., 2021	・ Andersen et al., 2004
・ Sanders et al., 2000	・ Sanchez-Sweatman et al., 1997		・ Parikka et al., 2005
・ Winding et al., 2000	・ Sanchez-Sweatman et al., 1998		・ Hadjidakis & Androulakis, 2006
・ Mancino et al., 2001	・ Lee et al., 2001		・ Wagenaar-Miller et al., 2007
・ Zhang et al., 2001	・ Kawasaki et al., 2002		・ Yavropoulou & Yovos, 2008
・ Mundy, 2002	・ Erdem et al., 2007		・ Abdelgawad et al., 2014
・ Roodman, 2004	・ Turunen et al., 2017		・ Pirapaharan et al., 2019
・ Yano et al., 2004	・ Ingvarsen et al., 2020		・ Sims & Martin, 2020
・ Ishikuro et al., 2008	・ Pan et al., 2022		・ Zhu et al., 2022
・ Kayamori et al., 2010			
・ Martin et al., 2010			
・ Costa-Rodrigues et al., 2011			
・ Heymann, 2012			
・ Quan et al., 2012			
・ Sato et al., 2013			
・ Ohba et al., 2014			
・ Tohyama et al., 2016			
・ Cappariello & Capulli, 2018			
・ Maurizi & Rucci, 2018			
・ Takabatake et al., 2019			
・ Wada et al., 2019			
・ Corre et al., 2020			
・ Mandal, 2020			
・ Yang et al., 2020			
・ Luo et al., 2021			
・ Yoshida et al., 2021			

ん細胞が占有する骨表面の近傍にはわずかな破骨細胞しか見いだされることが報告されている (McDonald et al., 1983; Sanchez-Sweatman et al., 1997; Engelholm et al., 2016). これは、破骨細胞の数が少なくても、がん細胞の存在があれば骨溶解の開始に十分である可能性を示すものと考えられている。がん細胞は侵食された骨表面を占拠し、骨吸収を拡大させる可能性がある。これらの侵食前の骨表面は、破骨細胞の活動によってハイドロキシアパタイト結晶が不安定化し、逆転相細胞の場合と同様に、がん細胞によるコラーゲン分解を容易にする可能性が考えられる (図C)。In vitro の研究において示された、破骨細胞非依存的ながん細胞による骨吸収は、このような仕組みで起きたものである可能性が考えられる。

破骨細胞によって脱灰された骨表面では、がん細胞を引き寄せる因子の放出に加えて、細胞外マトリックスタンパク質が露出する (Sanchez-Sweatman et al., 1997)。生理的な骨のリモデリングにおいて骨表面に露出したコ

ラーゲンが、骨芽細胞系細胞に対する走触性 (細胞外マトリックス中の接着部位に沿った細胞の移動) 効果を示すことが知られている (Abdelgawad et al., 2014)。破骨細胞によって侵食された骨表面の骨タンパク質が、がん細胞に対しても同様の走触性効果を示す可能性が考えられる。このような現象が露出した骨表面でのがん細胞の挙動や、がん細胞によるコラーゲン分解のしくみに関与するものと考えられる。

骨破壊におけるがん細胞の直接的な関与を示唆する研究の多くは、がん細胞によるコラーゲン分解に関連するものである (図B)。がん細胞においてカテプシンKや様々なMMPを含むコラゲナーゼやゼラチナーゼが発現することは、様々な種類のがん細胞で報告されている (Engelholm et al., 2016; Turunen et al., 2017; Ingvarsen et al., 2020)。しかし、最近、骨肉腫においてコラゲナーゼMT1-MMP/MMP14を枯渇させても、がんによる骨分解が影響を受けなかったことが同所移植マウスモデルで示されている (Ingvarsen et al., 2020)。このように、

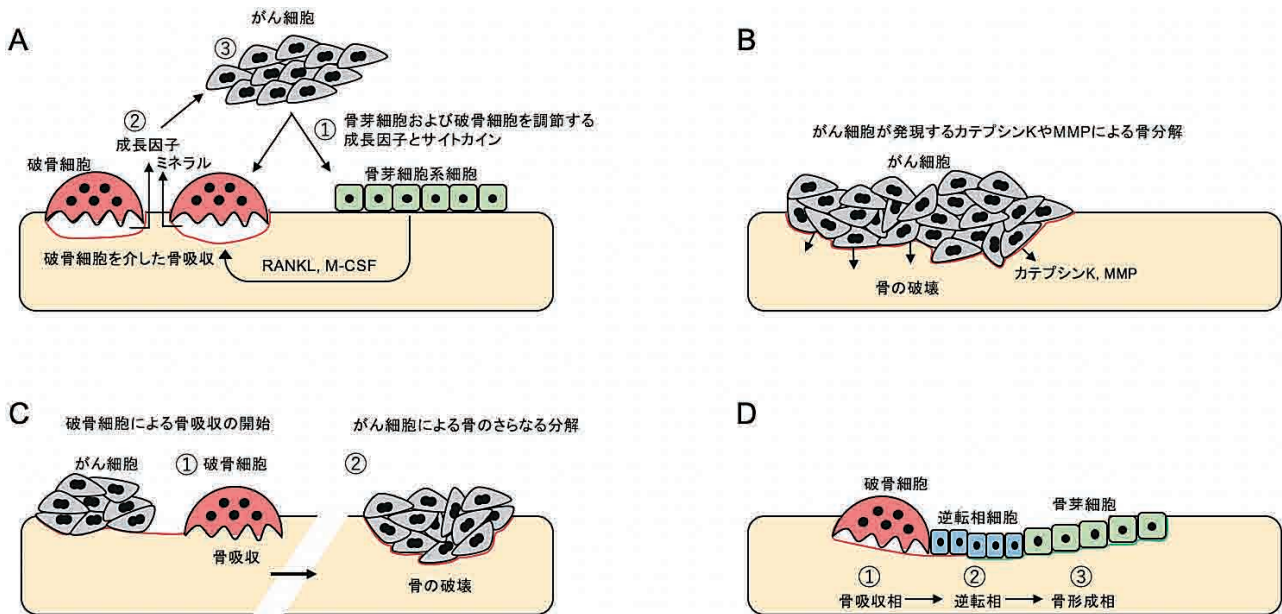


図. がんにおける骨破壊モデル

A: 破骨細胞を中心とした悪循環サイクル (従来型モデル)

①がん細胞から放出される成長因子やサイトカイン等が、破骨細胞や骨芽細胞に作用して骨吸収を促進する。②破骨細胞によって骨基質からミネラル (カルシウム) や成長因子等が放出される。③骨基質から放出される成長因子等によってがん細胞の成長が促進される。

B: がん細胞による直接的な骨破壊モデル

がん細胞がカテプシンKやマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) などのタンパク質分解酵素を産生して骨吸収に関与する。このモデルでは、がん細胞による骨の脱灰のしくみに疑問が残る。

C: 破骨細胞とがん細胞の協同作用による骨破壊モデル

①破骨細胞による脱灰で骨表面にコラーゲンなどのタンパク質が露出する。②がん細胞はタンパク質分解酵素等を放出して、露出した骨表面の有機質を分解することで骨吸収に関与する。

D: 生理的な骨リモデリング

①骨吸収相: 破骨細胞による骨吸収がおこる。②逆転相: 吸収された骨表面を覆う逆転相細胞 (reversal cell) がタンパク質分解酵素等を分泌して残存する有機質を分解する。③骨形成相: 骨芽細胞が骨基質とカルシウムを骨表面に沈着させる。

コラーゲン分解プロテアーゼの発現が、必ずしもがん細胞による骨破壊を示すものではない。

さらに、がん細胞による持続的な骨吸収には、酸性環境の形成による脱灰を必要とする。がん細胞による骨の脱灰や (Eilon & Mundy, 1978; McDonald et al., 1983; Sanchez-Sweatman et al., 1997; Sanchez-Sweatman et al., 1998), がん細胞によって骨に吸収窩を形成することが示唆される (Sanchez-Sweatman et al., 1997; Sanchez-Sweatman et al., 1998; Lee et al., 2001)。今後、がん骨破壊病変における破骨細胞を主とした骨吸収と、破骨細胞非依存的な骨吸収の寄与率についても、明らかにされる必要がある。

2) 骨肉腫細胞

破骨細胞が骨の分解に関与することは、多くの研究により証明されているが (Luo et al., 2021), がん細胞がより直接的に骨の分解に関与していることを示唆する観察結果も報告されている (図B) (Norregaard et al., 2021; Pan et al., 2022)。Engelholmらは不活性化したウシの骨スライス上で培養した肉腫細胞が、骨のコラーゲンを分

解する能力を持つことを見出した (Engelholm et al., 2016)。これらの肉腫細胞は、コラーゲン分解酵素である膜型1-マトリックスメタロプロテアーゼ (MT1-MMP/MMP14) とエンドサイトーシスコラーゲン受容体であるウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベーター受容体関連タンパク質 (uPARAP/Endo180) という骨再構築に関係する二つの膜型関連タンパク質を発現しており (Wagenaar-Miller et al., 2007), これらの阻害によって肉腫細胞によるリソソームで生じる細胞内分解に必要なコラーゲンの取り込みが強く抑制されることが報告されている (Engelholm et al., 2016)。Engelholmらは、がん細胞による直接的な骨破壊の可能性は、骨肉腫患者の組織切片標本中のがんによる骨破壊が見られる部位において破骨細胞の明らかな欠如を報告している (Engelholm et al., 2016)。Avnetらは、骨肉腫患者16人中10人の切除標本に破骨細胞が確認されたとの報告をしていることから (Avnet, 1992), がんによる直接的な骨破壊にはそれぞれの患者のがんの性質によって異なる可能性が示唆される。コラーゲンの分解や脱灰を指標にしてがん細胞によ

る直接的な骨吸収を検討する目的にて、骨芽細胞性骨肉腫細胞のオステオイド様マトリックス上での培養した解析が用いられている (Sanchez-Sweatman et al., 1997; Sanchez-Sweatman et al., 1998; Lee et al., 2001). 骨溶解性肉腫に関しては、MMP 阻害剤ががん細胞を介した骨溶解をブロックしたことから、がん細胞に発現する MMP がコラーゲン溶解過程に関与していることが示唆された (Sanchez-Sweatman et al., 1997; Sanchez-Sweatman et al., 1998; Lee et al., 2001). さらに大腿骨内の溶骨性骨肉腫において uPARAP/Endo180 を標的にすることで骨破壊に対する強い防御効果が得られることが示されている (Engelholm et al., 2016). uPARAP/Endo180 は、肉腫細胞や間葉系骨細胞に発現し、破骨細胞には発現しないことから、破骨細胞による骨破壊に対する直接的な抑制作用ではないことが示唆された (Engelholm et al., 2016).

生理的な骨再構築において、uPARAP/Endo180 はコラーゲン断片の除去に強く関与するが、骨吸収に必要な脱灰過程には関与していないと考えられる。このことは、破骨細胞による初期の骨破壊に続いて、腫瘍細胞が骨破壊の拡大過程に寄与するという複合モデル (図 C) によく合致する。このような破骨細胞とがん細胞の相互作用におけるがん細胞の役割は様ではなく、がんの種類によっても大きく変化する可能性が高い。

3) その他の悪性非上皮性細胞

同様な *in vitro* の研究で、乳癌 (Eilon & Mundy, 1978; Lee et al., 2001), 前立腺癌 (Sanchez-Sweatman et al., 1998), 骨髄腫 (McDonald et al., 1983) の細胞が破骨細胞非依存性の骨破壊に関与することが指摘されている。これらの研究では、上記の代表的ながん細胞株を不活性化させた齧歯類胎児の長骨 (Eilon & Mundy, 1978; McDonald et al., 1983) 上で培養し、コラーゲンの分解や脱灰を指標にしてがん細胞による直接的な骨吸収を検討している。さらに、乳癌、前立腺癌を、不活性化したウシの骨スライスで培養したところ、吸収腔の徴候が生じることが報告されている (Sanchez-Sweatman et al., 1997; Sanchez-Sweatman et al., 1998; Lee et al., 2001).

4) 悪性上皮性腫瘍

骨浸潤は浸潤型と侵食型の2つのパターンに分類できる (Quan et al., 2012). 浸潤型では、悪性上皮細胞が海綿体腔内に小さな集団で進入し、破骨細胞の活動はほとんど見られない。侵食型では、腫瘍は広い面で進行し、間に結合組織層があり、活発な破骨細胞が腫瘍と骨を分けている (Shaw et al., 2004; Koyama et al., 2021). 骨への浸潤の程度が増すにつれて、侵食型から浸潤型への進

行を見出している研究も報告されている (Brown & Browne, 1995; Quan et al., 2012). 破骨細胞による骨の分解に重要な役割を果たしているカテプシンは、エンドソーム/リソソームプロテアーゼファミリーの一員であり、低pHで活性を示すことが知られている (Goto et al., 2003; Zhu et al., 2022). Kawamataらは、BHY細胞 (骨浸潤型口腔扁平上皮癌細胞株) が多量のプロカテプシン L を分泌していることを報告している (Kawamata et al., 1997; Erdem et al., 2007). BHY細胞をヌードマウスの咬筋に注入すると、BHY細胞は高度に分化した扁平上皮癌に成長して下顎骨に浸潤したことから、カテプシン L が骨基質の分解を助ける可能性が示された。また舌、歯肉または口底のOSCCにおいてカテプシン B および D が強く発現していることが示されている (Kawasaki et al., 2002; Quan et al., 2012). 統計的な解析で両カテプシンのラベリング指標は、骨浸潤の程度と有意に密接な相関関係があった。さらに、このケースシリーズでは、カテプシン B および D の血清レベルが高い患者は生存期間が短かったことから、これらの分子が予後マーカーとして重要であることが示唆された。

一方で、悪性上皮性腫瘍の一種であるメラノーマをカルバリア上で培養し、コラーゲンの分解や脱灰を指標にしてがん細胞による直接的な骨吸収を検討した研究結果から、メラノーマが破骨細胞非依存性の骨破壊に関与する可能性が指摘されている (Sanchez-Sweatman et al., 1997; Sanchez-Sweatman et al., 1998). メラノーマの細胞を、不活性化したウシの骨スライスで培養したところ、吸収腔の徴候が生じることが報告されており (Sanchez-Sweatman et al., 1997; Sanchez-Sweatman et al., 1998; Lee et al., 2001), このことからOSCCが直接的な骨破壊に関与する可能性が示されている。

OSCCの骨浸潤メカニズムの臨床的意義

歯肉癌は歯周組織の炎症性疾患との鑑別が困難な場合があり、歯周炎と診断され、ルートプレーニング処置や抜歯、搔爬などの口腔外科処置が歯肉癌患者の23.2~26.9%で行われている報告もある (柴田敏也ら, 1998; Bornstein et al., 2018; Daniel & Rogers, 2022). 誤診による口腔外科処置によって組織学的頸部リンパ節転移率が高くなるだけでなく、顎骨浸潤を促進させ進行癌に移行し、予後が不良となる症例も稀でない。顎骨浸潤を起こすと上顎亜全摘出や下顎区域、半側切除は、手術侵襲だけでなく、術後の機能的、審美的障害を伴いQOLが低下する。歯肉癌の顎骨浸潤は二種類の浸潤様式を示す。一つ目は破骨作用により骨膜が破壊され皮質骨外面が吸

取され、皮質骨が吸収された部分に腫瘍細胞が充満するものである。もう一つは、腫瘍細胞が拡大した Volkman 管や Haversian 管、歯根膜腔、また誤抜歯による抜歯窩搔爬部位から骨髄に侵入するか、皮質骨が直接癌細胞により吸収されることにより、骨髄腔に入り込む様式である (Yoshida et al., 2018)。上顎は下顎に比べ骨密度が低く、多孔質であると考えられ、上方には上顎洞と鼻腔があり、後方には翼状窩があるため、この領域の腫瘍は隣接する組織へ浸潤する傾向がある (Poeschl et al., 2011)。下顎管への浸潤は全生存率に及ぼす予測因子であり、上下顎ともに海绵骨への浸潤は手術単独症例における全生存率及び無病生存率に及ぼす独立した予測因子である (Yoshida et al., 2018)。したがって、骨髄浸潤を有する患者に対しては、術後補助療法を考慮する必要があることが示唆される。がんを取り巻く微小環境ががん幹細胞維持や薬剤耐性獲得に関与することから (Vasan et al., 2019)、がんの骨破壊における微小環境は新たな治療標的となる可能性が示唆される。

おわりに

これまでの多くの研究によって、がん細胞が生理的な骨リモデリングプロセスをどのように利用し、負の悪循環に移行する過程が明らかになりつつあり、破骨細胞が骨破壊の開始や進行の中心的役割を果たすと位置づけられるようになってきた。一方で、がんの骨破壊は、破骨細胞による直接的な影響だけでなく、がん細胞自身が骨を破壊する可能性を示す研究も数多く報告されている。また、著者らによる、マウス由来の扁平上皮癌細胞 (SCC7) を用いたマウスの頭蓋骨破壊モデルで、破骨細胞を認めない部位において骨吸収が観察されている (データ非掲載)。この結果は、OSCC の骨浸潤に、直接的 (図B) あるいは破骨細胞との協調 (図C) による骨破壊が関与する可能性を示している。また、同モデルに透明化技術を用いた Bone Metabolism Tracing 解析にて、がん細胞は新生骨の形成を抑制することも明らかになっており、今後のさらなるがん骨微小環境におけるメカニズムとの解明が期待できる。本ミニレビューでは、「破骨細胞とがん細胞の両方が骨吸収に関与するモデル」や「がん細胞による骨吸収のメカニズムに関する研究」を紹介した。これらの研究は、がんによる骨破壊や骨における悪性腫瘍の進行についての現在の理解を大きく深めるものであり、今後新たな診断法や治療の分子ターゲットの同定などに貢献するものと期待される。

参考文献

- Abdelgawad ME, Delaisse JM, Hinge M, Jensen PR, Alnaimi RW, Rolighed L, Engelholm LH, Marcussen N & Andersen TL. Early reversal cells in adult human bone remodeling : osteoblastic nature, catabolic functions and interactions with osteoclasts. *Histochem Cell Biol*, 145(6), 603–615, 2016.
- Abdelgawad ME, Soe K, Andersen TL, Merrild DM, Christiansen P, Kjaersgaard-Andersen P & Delaisse JM. Does collagen trigger the recruitment of osteoblasts into vacated bone resorption lacunae during bone remodeling? *Bone*, 67, 181–188, 2014.
- Andersen TL, del Carmen Ovejero M, Kirkegaard T, Lenhard T, Foged NT & Delaisse JM. A scrutiny of matrix metalloproteinases in osteoclasts : evidence for heterogeneity and for the presence of MMPs synthesized by other cells. *Bone*, 35(5), 1107–1119, 2004.
- Bornstein M, Andreoni C, Meier T & Leung YY. Squamous Cell Carcinoma of the Gingiva Mimicking Periodontal Disease : A Diagnostic Challenge and Therapeutic Dilemma. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*, 38(2), 253–259, 2018.
- Brown JS & Browne RM. Factors influencing the patterns of invasion of the mandible by oral squamous cell carcinoma. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 24(6), 417–426, 1995.
- Cappariello A & Capulli M. The Vicious Cycle of Breast Cancer-Induced Bone Metastases, a Complex Biological and Therapeutic Target. *Current Molecular Biology Reports*, 4(3), 123–131, 2018.
- Casique-Aguirre D, Briseño-Díaz P, García-Gutiérrez P, la Rosa CHG - d, Quintero - Barceinas RS, Rojo - Domínguez A, Vergara I, Medina LA, Correa-Basurto J, Bello M, Hernández - Rivas R, del Rocio Thompson - Bonilla M & Vargas M. KRas4B-PDE6δ complex stabilization by small molecules obtained by virtual screening affects Ras signaling in pancreatic cancer. *BMC Cancer*, 18(1), 2018.
- Chen YL, Kuo SW, Fang KH & Hao SP. Prognostic impact of marginal mandibulectomy in the presence of superficial bone invasion and the nononcologic outcome. *Head Neck*, 33(5), 708–713, 2011.
- Chinn SB & Myers JN. Oral Cavity Carcinoma : Current Management, Controversies, and Future Directions. *J Clin Oncol*, 33(29), 3269–3276, 2015.

- Coleman RE. Metastatic bone disease : clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev*, 27(3), 165–176, 2001.
- Corre I, Verrecchia F, Crenn V, Redini F & Trichet V. The Osteosarcoma Microenvironment : A Complex But Targetable Ecosystem. *Cells*, 9(4), 2020.
- Costa-Rodrigues J, Fernandes A & Fernandes MH. Reciprocal osteoblastic and osteoclastic modulation in co-cultured MG63 osteosarcoma cells and human osteoclast precursors. *J Cell Biochem*, 112(12), 3704–3713, 2011.
- Daniel M & Rogers SN. Professional delays in referral of patients with mouth cancer : six case histories. *Br Dent J*, 233(12), 1003–1008, 2022.
- Eilon G & Mundy GR. Direct resorption of bone by human breast cancer cells in vitro. *Nature*, 276(5689), 1978.
- Engelholm LH, Melander MC, Hald A, Persson M, Madsen DH, Jurgensen HJ, Johansson K, Nielsen C, Norregaard KS, Ingvarsen SZ, Kjaer A, Trovik CS, Laerum OD, Bugge TH, Eide J & Behrendt N. Targeting a novel bone degradation pathway in primary bone cancer by inactivation of the collagen receptor uPARAP/Endo180. *J Pathol*, 238(1), 120–133, 2016.
- Erdem NF, Carlson ER, Gerard DA & Ichiki AT. Characterization of 3 oral squamous cell carcinoma cell lines with different invasion and/or metastatic potentials. *J Oral Maxillofac Surg*, 65(9), 1725–1733, 2007.
- Everts V, Delaisse JM, Korper W, Jansen DC, Tigchelaar-Gutter W, Saftig P & Beertsen W. The bone lining cell : its role in cleaning Howship's lacunae and initiating bone formation. *J Bone Miner Res*, 17(1), 77–90, 2002.
- Goto T, Yamaza T & Tanaka T. Cathepsins in the osteoclast. *Journal of electron microscopy*, 52(6), 2003.
- Grano M, Mori G, Minielli V, Cantatore FP, Colucci S & Zallone AZ. Breast cancer cell line MDA-231 stimulates osteoclastogenesis and bone resorption in human osteoclasts. *Biochem Biophys Res Commun*, 270(3), 1097–1100, 2000.
- Guisse TA, Yin JJ, Taylor SD, Kumagai Y, Dallas M, Boyce BF, Yoneda T & Mundy GR. Evidence for a causal role of parathyroid hormone-related protein in the pathogenesis of human breast cancer-mediated osteolysis. *J Clin Invest*, 98(7), 1544–1549, 1996.
- Hadjidakis DJ & Androulakis, II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci*, 1092, 385–396, 2006.
- Heymann D. Anti-RANKL therapy for bone tumours : Basic, pre-clinical and clinical evidences. *J Bone Oncol*, 1(1), 2–11, 2012.
- Hoffmannova J, Foltan R, Vlk M, Sipos M, Horka E, Pavlikova G, Kufa R, Bulik O & Sedy J. Hemimandibulectomy and therapeutic neck dissection with radiotherapy in the treatment of oral squamous cell carcinoma involving mandible : a critical review of treatment protocol in the years 1994–2004. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 39(6), 561–567, 2010.
- Ingvarsen SZ, Gardsvoll H, van Putten S, Norregaard KS, Krigslund O, Meilstrup JA, Tran C, Jurgensen HJ, Melander MC, Nielsen CH, Kjaer A, Bugge TH, Engelholm LH & Behrendt N. Tumor cell MT1-MMP is dispensable for osteosarcoma tumor growth, bone degradation and lung metastasis. *Sci Rep*, 10(1), 19138, 2020.
- Ishikuro M, Sakamoto K, Kayamori K, Akashi T, Kanda H, Izumo T & Yamaguchi A. Significance of the fibrous stroma in bone invasion by human gingival squamous cell carcinomas. *Bone*, 43(3), 621–627, 2008.
- Joekel E, Haber T, Prawitt D, Junker K, Hampel C, Thuroff JW, Roos FC & Brenner W. High calcium concentration in bones promotes bone metastasis in renal cell carcinomas expressing calcium-sensing receptor. *Mol Cancer*, 13, 42, 2014.
- Kawamata H, Nakashiro K, Uchida D, Harada K, Yoshida H & Sato M. Possible contribution of active MMP2 to lymph-node metastasis and secreted cathepsin L to bone invasion of newly established human oral-squamous-cancer cell lines. *Int J Cancer*, 70(1), 120–127, 1997.
- Kawasaki G, Kato Y & Mizuno A. Cathepsin expression in oral squamous cell carcinoma : relationship with clinicopathologic factors. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 93(4), 446–454, 2002.
- Kayamori K, Sakamoto K, Nakashima T, Takayanagi H, Morita K, Omura K, Nguyen ST, Miki Y, Iimura T, Himeno A, Akashi T, Yamada-Okabe H, Ogata E & Yamaguchi A. Roles of interleukin-6 and parathyroid hormone-related peptide in osteoclast formation associated with oral cancers : significance of interleukin-6 synthesized by stromal cells in response to cancer cells. *Am J Pathol*, 176(2), 968–980, 2010.
- Koyama LKS, Nagano CP, Vanini JV, Figueredo JM, Matos LLD, Cernea CR, Coutinho-Camillo CM & Lourenço SV. Oral Squamous Cell Carcinoma Bone Invasion : Possible Roles of E-Cadherin in Osteoclastogenesis and Bone

- Infiltration. *ORL*, 83(5), 354–361, 2021.
- Lee J, Weber M, Mejia S, Bone E, Watson P & Orr W. A matrix metalloproteinase inhibitor, batimastat, retards the development of osteolytic bone metastases by MDA-MB-231 human breast cancer cells in Balb C nu/nu mice. *Eur J Cancer*, 37(1), 106–113, 2001.
- Lubek J, El-Hakim M, Salama AR, Liu X & Ord RA. Gingival carcinoma : retrospective analysis of 72 patients and indications for elective neck dissection. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 49(3), 182–185, 2011.
- Luo T, Zhou X, Jiang E, Wang L, Ji Y & Shang Z. Osteosarcoma Cell-Derived Small Extracellular Vesicles Enhance Osteoclastogenesis and Bone Resorption Through Transferring MicroRNA - 19 a - 3 p. *Front Oncol*, 11, 618662, 2021.
- Mancino AT, Klimberg VS, Yamamoto M, Manolagas SC & Abe E. Breast cancer increases osteoclastogenesis by secreting M-CSF and upregulating RANKL in stromal cells. *J Surg Res*, 100(1), 18–24, 2001.
- Mandal CC. Osteolytic metastasis in breast cancer : effective prevention strategies. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 20(9), 797–811, 2020.
- Martin CK, Werbeck JL, Thudi NK, Lanigan LG, Wolfe TD, Toribio RE & Rosol TJ. Zoledronic acid reduces bone loss and tumor growth in an orthotopic xenograft model of osteolytic oral squamous cell carcinoma. *Cancer Res*, 70(21), 8607–8616, 2010.
- Maurizi A & Rucci N. The Osteoclast in Bone Metastasis : Player and Target. *Cancers (Basel)*, 10(7), 2018.
- McDonald DF, Schofield BH, Prezioso EM, Adams VL, Frondoza CA, Trivedi SM, Craig C & Humphrey RL. Direct bone resorbing activity of murine myeloma cells. *Cancer Lett*, 19(2), 119–124, 1983.
- Mundy GR. Metastasis to bone : causes, consequences and therapeutic opportunities. *Nat Rev Cancer*, 2(8), 584–593, 2002.
- Norregaard KS, Jurgensen HJ, Gardsvoll H, Engelholm LH, Behrendt N & Soe K. Osteosarcoma and Metastasis Associated Bone Degradation—A Tale of Osteoclast and Malignant Cell Cooperativity. *Int J Mol Sci*, 22(13), 2021.
- Ohba T, Cole HA, Cates JM, Slosky DA, Haro H, Ando T, Schwartz HS & Schoenecker JG. Bisphosphonates inhibit osteosarcoma-mediated osteolysis via attenuation of tumor expression of MCP-1 and RANKL. *J Bone Miner Res*, 29(6), 1431–1445, 2014.
- Pan S, Cesarek M, Godoy C, Co CM, Schindler C, Padilla K, Haskell A, Barreda H, Story C, Poole R, Dabney A & Gregory CA. Morpholino-driven blockade of Dkk-1 in osteosarcoma inhibits bone damage and tumour expansion by multiple mechanisms. *Br J Cancer*, 127(1), 43–55, 2022.
- Parikka V, Vaananen A, Risteli J, Salo T, Sorsa T, Vaananen HK & Lehenkari P. Human mesenchymal stem cell derived osteoblasts degrade organic bone matrix in vitro by matrix metalloproteinases. *Matrix Biol*, 24(6), 438–447, 2005.
- Pirapaharan DC, Olesen JB, Andersen TL, Christensen SB, Kjaersgaard-Andersen P, Delaisse JM & Soe K. Catabolic activity of osteoblast lineage cells contributes to osteoclastic bone resorption in vitro. *J Cell Sci*, 132(10), 2019.
- Poeschl PW, Russmueller G, Seemann R, Klug C, Poeschl E, Sulzbacher I & Ewers R. Staging and grading as prognostic factors in maxillary squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Surg*, 69(12), 3038–3044, 2011.
- Quan J, Johnson NW, Zhou G, Parsons PG, Boyle GM & Gao J. Potential molecular targets for inhibiting bone invasion by oral squamous cell carcinoma : a review of mechanisms. *Cancer Metastasis Rev*, 31(1–2), 209–219, 2012.
- Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *The new england journal of medicine*, 350(16), 1655–1664, 2004.
- Ryan C, Stoltzfus KC, Horn S, Chen H, Louie AV, Lehrer EJ, Trifiletti DM, Fox EJ, Abraham JA & Zaorsky NG. Epidemiology of bone metastases. *Bone*, 158, 115783, 2022.
- Sanchez-Sweatman O, Orr FW & Singh G. Human metastatic prostate PC3 cell lines degrade bone using matrix metalloproteinases. *Invasion & metastasis*, 18(5–6), 1998.
- Sanchez-Sweatman OH, Lee J, Orr FW & Singh G. Direct osteolysis induced by metastatic murine melanoma cells : role of matrix metalloproteinases. *Eur J Cancer*, 33(6), 918–925, 1997.
- Sanders J, Chattopadhyay N, Kifor O, Yamaguchi T, Butters RR & Brown EM. Extracellular calcium-sensing receptor expression and its potential role in regulating parathyroid hormone-related peptide secretion in human breast cancer cell lines. *Endocrinology (Philadelphia)*, 141(12), 2000.
- Sato K, Lee JW, Sakamoto K, Iimura T, Kayamori K, Yasuda H, Shindoh M, Ito M, Omura K & Yamaguchi A.

- RANKL synthesized by both stromal cells and cancer cells plays a crucial role in osteoclastic bone resorption induced by oral cancer. *Am J Pathol*, 182(5), 1890–1899, 2013.
- Saunders MM, Taylor AF, Du C, Zhou Z, Pellegrini VD, Jr. & Donahue HJ. Mechanical stimulation effects on functional end effectors in osteoblastic MG–63 cells. *J Biomech*, 39(8), 1419–1427, 2006.
- Shaw RJ, Brown JS, Woolgar JA, Lowe D, Rogers SN & Vaughan ED. The influence of the pattern of mandibular invasion on recurrence and survival in oral squamous cell carcinoma. *Head Neck*, 26(10), 861–869, 2004.
- Sims NA & Martin TJ. Osteoclasts Provide Coupling Signals to Osteoblast Lineage Cells Through Multiple Mechanisms. *Annual Review of Physiology*, 82(1), 507–529, 2020.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A & Bray F. Global Cancer Statistics 2020 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71(3), 209–249, 2021.
- Takabatake K, Shimo T, Murakami J, Anqi C, Kawai H, Yoshida S, Wathone Oo M, Haruka O, Sukegawa S, Tsujigiwa H, Nakano K & Nagatsuka H. The Role of Sonic Hedgehog Signaling in the Tumor Microenvironment of Oral Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*, 20(22), 2019.
- Tohyama R, Kayamori K, Sato K, Hamagaki M, Sakamoto K, Yasuda H & Yamaguchi A. Establishment of a xenograft model to explore the mechanism of bone destruction by human oral cancers and its application to analysis of role of RANKL. *J Oral Pathol Med*, 45(5), 356–364, 2016.
- Turunen SP, Tatti–Bugaeva O & Lehti K. Membrane–type matrix metalloproteases as diverse effectors of cancer progression. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 1864(11 Pt A), 1974–1988, 2017.
- Vasan N, Baselga J & Hyman DM. A view on drug resistance in cancer. *Nature*, 575(7782), 299–309, 2019.
- Wada A, Tsuchiya M, Ozaki–Honda Y, Kayamori K, Sakamoto K, Yamaguchi A & Ikeda T. A new osteoclastogenesis pathway induced by cancer cells targeting osteoclast precursor cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 509(1), 108–113, 2019.
- Wagenaar–Miller RA, Engelholm LH, Gavard J, Yamada SS, Gutkind JS, Behrendt N, Bugge TH & Holmbeck K. Complementary roles of intracellular and pericellular collagen degradation pathways in vivo. *Mol Cell Biol*, 27(18), 6309–6322, 2007.
- Winding B, Misander H, Therkildsen CSB, Jakobsen M, Oursler TOMJ & Foged NTK. Human breast cancer cells induce angiogenesis, recruitment, and activation of osteoclasts in osteolytic metastasis. *J Cancer Res Clin Oncol*, 631–640, 2000.
- Wysluch A, Stricker I, Holzle F, Wolff KD & Maurer P. Intraoperative evaluation of bony margins with frozen–section analysis and trephine drill extraction technique : A preliminary study. *Head Neck*, 32(11), 1473–1478, 2010.
- Yamaguchi T, Chattopadhyay N, Kifor O, Ye C, Vassilev PM, Sanders JL & Brown EM. Expression of extracellular calcium–sensing receptor in human osteoblastic MG–63 cell line. *Am J Physiol Cell Physiol*, 280(2), C382–393, 2001.
- Yang Z, Yue Z, Ma X & Xu Z. Calcium Homeostasis : A Potential Vicious Cycle of Bone Metastasis in Breast Cancers. *Front Oncol*, 10, 293, 2020.
- Yano S, Macleod RJ, Chattopadhyay N, Tfelt–Hansen J, Kifor O, Butters RR & Brown EM. Calcium–sensing receptor activation stimulates parathyroid hormone–related protein secretion in prostate cancer cells : role of epidermal growth factor receptor transactivation. *Bone*, 35(3), 664–672, 2004.
- Yavropoulou MP & Yovos JG. Osteoclastogenesis–current knowledge and future perspectives. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 8(3), 204–216, 2008.
- Yoshida S, Shimo T, Murase Y, Takabatake K, Kishimoto K, Ibaragi S, Yoshioka N, Okui T, Nagatsuka H & Sasaki A. The Prognostic Implications of Bone Invasion in Gingival Squamous Cell Carcinoma. *Anticancer Res*, 38(2), 955–962, 2018.
- Yoshida S, Shimo T, Takabatake K, Murase Y, Obata K, Okui T, Kunisada Y, Ibaragi S, Nagatsuka H & Sasaki A. Expression of Neurokinin B Receptor in the Gingival Squamous Cell Carcinoma Bone Microenvironment. *Diagnostics (Basel)*, 11(6), 2021.
- Zhang J, Dai J, Qi Y, Lin DL, Smith P, Strayhorn C, Mizokami A, Fu Z, Westman J & Keller ET. Osteoprotegerin inhibits prostate cancer–induced osteoclastogenesis and prevents prostate tumor growth in the bone. *J Clin Invest*, 107(10), 1235–1244, 2001.

Zhao W, Zhang Z, Zheng L, You C, Chi H, Zhang T & Xu G. Calcium-sensing receptor activating ERK1/2 and PI3K-Akt pathways to induce the proliferation of osteosarcoma cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 47(3), 517–519, 2020.

Zhu G, Chen W, Tang CY, McVicar A, Edwards D, Wang J, McConnell M, Yang S, Li Y, Chang Z & Li YP. Knockout and Double Knockout of Cathepsin K and Mmp9 reveals a novel function of Cathepsin K as a regulator of osteoclast gene expression and bone homeostasis. *Int J Biol Sci*, 18(14), 5522–5538, 2022.

柴田敏也, 尾島英知, 佐々木雅彦, 中港誠幸, 三代川齊之, 池畑正宏, 神田誠, 北進一&片桐一. 抜歯後治療不全と歯肉癌の関係. *癌の臨床*, 44, 611–616, 1998.