

口腔癌の顎骨浸潤に対する m-TOR 阻害薬と CSF-1R 阻害薬の抑制効果

多田昌功 里見貴史 藤居泰行
古賀陽子 近津大地

東京医科大学口腔外科学分野

【要旨】 口腔癌の顎骨浸潤は生命予後を左右する大きな要因の1つである為、口腔癌の顎骨浸潤を制御することは臨床で極めて重要である。近年、m-TORは腫瘍細胞増殖やアポトーシス、血管新生の他に骨破壊の主導的な役割を持つ破骨細胞の分化・成熟を促進すると報告されている。

腫瘍の増殖や骨転移を促進し、治療抵抗性にも関与すると言われている腫瘍関連マクロファージ (TAM) は、癌幹細胞が産生する CSF-1 で分化誘導され、この CSF-1 は RANKL と共に、破骨細胞の分化に大きく関与すると言われている。

そこで本研究では、破骨細胞の分化・成熟を直接的に抑制する m-TOR 阻害薬と腫瘍増殖や骨転移を抑制する CSF-1 阻害薬を使用した顎骨浸潤を抑制する新たな治療法を検討した。

はじめに

口腔癌 (Oral squamous cell carcinoma: OSCC) は局所浸潤能が高く、なかでも歯肉癌はその解剖学的特徴から比較的早期に顎骨浸潤をきたす。この OSCC の顎骨浸潤は生命予後を左右する大きな要因の1つであるため、破骨細胞性骨吸収を阻害することで OSCC の顎骨浸潤を制御する新たな治療法を開発する必要がある。

近年、mammalian target of rapamycin (m-TOR) は腫瘍細胞増殖、アポトーシスや血管新生、さらには骨破壊の主導的な役割を持つ破骨細胞の分化・成熟を促進すると報告されている¹⁻⁴⁾。また、m-TOR の阻害薬は、PI3K/Akt/m-TOR 経路を直接阻害し、破骨細胞の形成を抑制するだけでなく、NFκB、IκBα、NFATc1 を阻害して、破骨前駆細胞の活性を抑え、さらに単球 CD11b⁺ 骨髄細胞からの破骨細胞への分化も抑制する。

腫瘍関連マクロファージ (Tumor associated macrophage: TAM) は、癌幹細胞 (Cancer stem cell: CSC) が産生する colony-stimulating factor 1 (CSF-1) によりニッチ内で分化誘導され、腫瘍細胞と協調し、活性化することで腫瘍の増殖や骨転移を促進し、治療抵抗性に関与すると報告されている⁵⁻⁸⁾。また、成熟破骨細胞の分化は、造血幹細胞の単球/マクロファージ系への集積、破骨細胞前駆細胞の分化を経て起こるが、CSF-1 は RANKL と共に成熟破骨細胞の活性化や分化に必要不可欠である⁷⁾。

そこで今回、破骨細胞の分化・成熟を直接的に抑制する m-TOR 阻害薬と CSF-1R 阻害薬を使用した破骨細胞による骨吸収を阻害することで顎骨浸潤を抑制する新たな治療法を検討した。

令和1年12月20日受付、令和2年2月27日受理

キーワード: 顎骨浸潤、破骨細胞、m-TOR 阻害薬、CSF-1R 阻害薬
(別冊請求先: 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-25-16-1006)

TEL: 080-5046-6722

研究材料および方法

1. 研究材料

1) 実験動物および移植腫瘍

実験動物は6週齢、体重20gの雄性C3H/Heマウス（日本クレア社、東京）を使用した。移植に用いた腫瘍細胞はC3Hマウス頬粘膜に発生した扁平上皮癌由来細胞株SCCVII細胞（放射線医学研究所より分与）を使用した。

2) 使用薬剤

mammalian target of rapamycin (m-TOR) 阻害薬はTemsirrolimus (SelleckBiotech社、大阪) を、colony-stimulating factor 1 Receptor (CSF-1R) 阻害薬はPLX3397 (SelleckBiotech社、大阪) を使用した。

2. 研究方法

1) マウス顎骨浸潤モデルの作製法

C3H/Heマウスの右大腿部にSCCVII細胞 1×10^7 個を播種し、2週間発育させ、同部より採取したSCCVII細胞をC3H/Heマウスの右側咬筋の筋肉内に移植し、下顎骨の顎骨浸潤モデルを作製した⁹⁾¹⁰⁾。

2) 組織検体

薬剤投与は、SCCVII細胞移植後4日目から10日間m-TOR阻害薬とCSF-1R阻害薬を投与した。m-TOR阻害薬はマウス腹腔内に10mg/kg/dayを生理食塩水0.2mlに溶解して投与した。また、CSF-1R阻害薬は経口から20mg/kg/dayを生理食塩水0.2mlに溶解して投与した。なお、Controlとして、生理食塩水0.2mlをマウス腹腔内と経口から投与した。

実験動物はControl群 ($n=10$)、m-TOR群 ($n=10$)、CSF-1R群 ($n=10$)、m-TOR+CSF-1R群 ($n=10$) の4群に分けて各群間の比較検討を行った。経時的にマウスの体重と腫瘍体積を測定し、実験終了時に屠殺し、顎骨浸潤部のサンプルを採取した。なお、本研究は動物実験（動物実験計画書番号H290066）に関する東京医科大学動物実験指針を遵守して行った。

3) マウスの体重

マウスの体重は、体重計（METTLER TOLEDO社、東京）を用いて移植後2日、4日、6日、8日、10日に計測した。

4) 腫瘍体積

移植腫瘍の長径と短径をノギスを用いて移植後5日、10日に計測した。

腫瘍体積は $L \times W^2 / 2$ (L =length mm、 W =width mm)を用いて算出した。

5) 病理組織学的検討

採取した組織を10%ホルマリンに固定し、パラフィン包埋ブロックを作製した。パラフィン包埋ブロックから5 μ mの切片を作製し、ヘマトキシリンエオジン染色 (Hematoxylin-Eosin: HE染色) および、酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ染色 (TRAP染色) を施した。TRAP染色はTRAP/ALP stain kit (和光純薬社、大阪) を用いた。

6) 破骨細胞数の計測

TRAP染色した切片を用いて、破骨細胞数の計測をした。オールインワン蛍光顕微鏡 BZ-X710 (KEYENCE社、大阪) を用いて、顎骨浸潤部の任意の3か所から、骨に接している腫瘍の領域を200倍でデジタル撮影し、500 μ mのスケールで保存した。その500 μ m \times 500 μ mの領域 (1単位) 中の骨と腫瘍の境界部より腫瘍側25 μ m層の骨破壊に関与している破骨細胞数の計測を行った (Fig. 3A)¹¹⁾¹²⁾。

7) RNA抽出と逆転写、リアルタイムPCR法

検体にTRIzol Reagent (Invitrogen社、東京) を加え、ホモジナイザー (ポリトロンホモジナイザー、KINEMATICA社、東京) を用いて粉碎し、全RNAを抽出した。同RNAはQuantiTect逆転写キット (QIAGEN社、東京) を用いて通法に従い逆転写を行った。逆転写により得られた転写DNAからRANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand)、OPG (osteoprotegerin)、CSF1-R (colony-stimulating factor 1 receptor) を標的としリアルタイムPCRを行った。

リアルタイムPCRはTHUNDERBIRD SYBRqPCR Mix (TOYOBO社、大阪) を用い、変性反応を95 $^{\circ}$ Cで60秒間行った後に、95 $^{\circ}$ Cで10秒、65 $^{\circ}$ Cで30秒、ならびに72 $^{\circ}$ Cで45秒の増幅過程をLight-Cycler96 (Roche Diagnostics社、東京) を用いて45回行った。なお、内部標準としてGAPDHを用いた。RANKL、OPG、CSF1-RとGAPDHのプライマーの塩基配列を示す (Table 1)。

8) 統計学的検討

数値は (平均値 \pm 標準偏差) と表記した。検定はNon-repeated measures ANOVA検定を用いた。

Table 1 Sequence information of primers used for quantitative real-time polymerase chain reaction

Gene	Primer sequences (forward and reverse, 5'-3')
<i>GAPDH</i>	GAAGGTGAAGGTCGGAGTCA GAAGATGGTGATGGGATTC
<i>RANKL</i>	ACACCTCACCATCAATGC GTACGCTTCCCAGATGTTT
<i>OPG</i>	ACCAAAGTGAATGCCGAGAG TCTGTGGTGAGGTTTCGAGTG
<i>CSF-1R</i>	TGTCATCGAGCCTAGTGCC GGTCCAAGGTCCAGTAGGG

結 果

1. 腫瘍移植後の体重変化

腫瘍移植後2日、4日、6日、8日、10日目のマウス体重 (g) の平均値は、Control 群で、22.7±1.1、23.1±1.1、22.6±1.0、21.6±1.6、20.8±2.6。m-TOR 群で、

23.4±1.2、24.0±1.4、23.7±1.3、23.5±1.2、22.5±2.3。CSF-1R 群で、23.0±1.2、23.3±1.1、23.1±1.2、21.7±2.3、21.0±3.7。m-TOR+CSF-1R 群で、22.9±1.0、23.1±1.2、22.9±1.0、22.6±0.9、22.7±1.3。

腫瘍移植後、Control 群、m-TOR 群、CSF-1R 群では体重の減少が見られたが、m-TOR+CSF-1R 群では体重の減少はみられなかった (Fig. 1)。

2. 腫瘍体積の比較

腫瘍移植後5日目、10日目の各群の腫瘍体積 (mm³) の平均値は、5日目で、Control 群 661.1±523.6、m-TOR 群 432.4±89.8、CSF-1R 群 543.6±48.1、m-TOR+CSF-1R 群 421.9±269.2 で、10日目で、Control 群 3,022.3±320.8、m-TOR 群 2,013.7±318.6、CSF-1R 群 3,180.6±175.8、m-TOR+CSF-1R 群 2,091.7±449.2 を示した。

腫瘍体積は、経時的に増大傾向を示したが、Control 群に比較して m-TOR 群と m-TOR+CSF-1R 群で

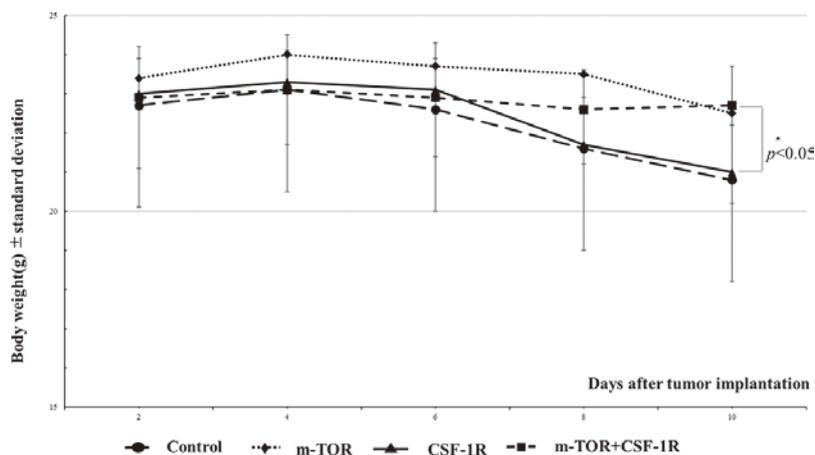


Fig. 1 Anti-tumor effect on body weight after tumor transplantation on days 2, 4, 6, 8, and 10.

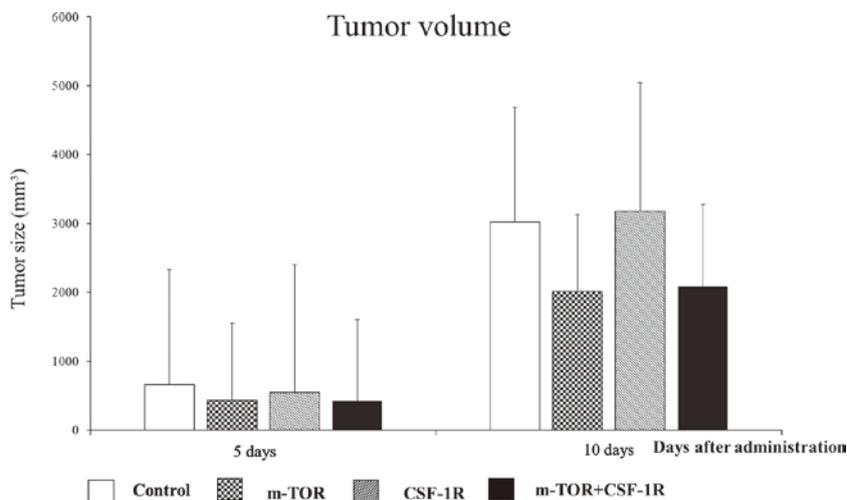


Fig. 2 Comparison of tumor volume after inhibitor administration on days 5 and 10.

腫瘍増殖を抑制する傾向がみられたが、有意差は認めなかった (Fig. 2)。

3. 病理組織学的所見と顎骨浸潤部の単位面積当たりの破骨細胞数

HE 染色において、Control 群では濃染した大小不整の核を有する扁平上皮由来の癌細胞が不規則な胞巣を形成しながら充実性に増殖し、また顎骨浸潤部では腫瘍細胞が索状に増殖し、鋸歯状の骨吸収像を

示していた (Fig. 3A)。

TRAP 染色では、Control 群は腫瘍細胞が顎骨へ浸潤し、顎骨周囲表層部に破骨細胞の集積を多く認めた (Fig. 3B)。

各群における顎骨浸潤部の任意の3か所の単位面積当たりの破骨細胞数の平均値は、Control 群で 214.3 ± 3.9 、m-TOR 群で 44.5 ± 0.4 、CSF-1R 群で 16.8 ± 3.8 、m-TOR+CSF-1R 群で 6.9 ± 2.9 であった。

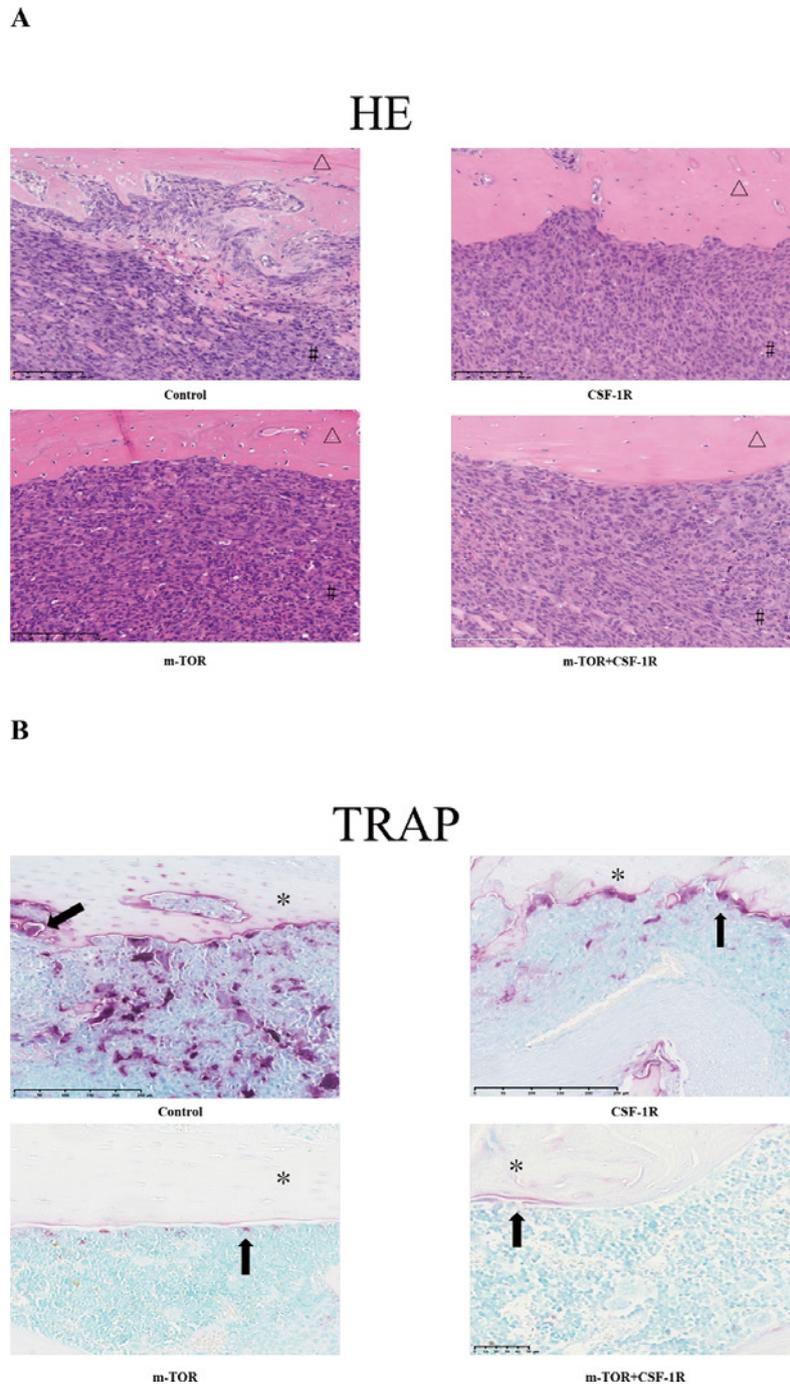


Fig. 3 A. Hematoxylin-Eosin : HE, Δ indicate surrounding bone, and # show tumor cells. B. tartrate-resistant acid phosphatase ; TRAP, Arrows indicate osteoclasts, and * surrounding bone.

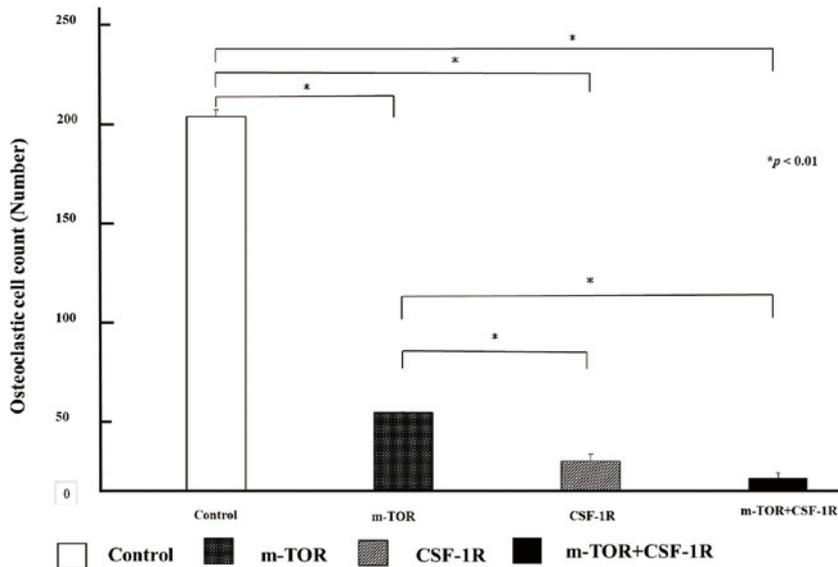
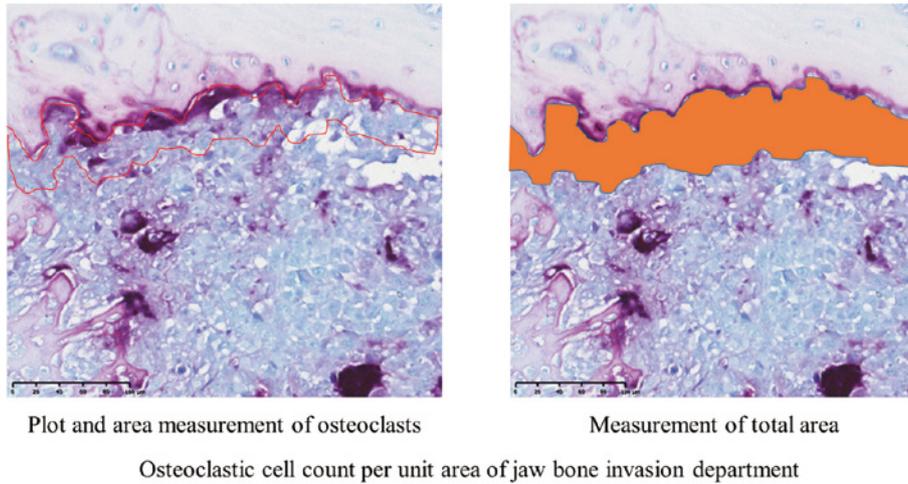


Fig. 4 Measurement of osteoclasts cell count

Control 群と比べて、m-TOR 群、CSF-1R 群、m-TOR+CSF-1R 群では、破骨細胞が占める総面積だけでなく、腫瘍と骨の境界から腫瘍側の 25 μm の層における破骨細胞数は有意に減少していた (Fig. 4)。なかでも m-TOR+CSF-1R 群は最も破骨細胞数が減少していた。m-TOR+CSF-1R 群は m-TOR 群より有意に破骨細胞数が減少していたが、CSF-1R 群とは破骨細胞数に有意差を認めなかった。

4. リアルタイム qPCR による OPG、RANKL、CSF-1R の m-RNA 発現の比較

OPG mRNA 発現は、Control 群で 8.0 ± 4.0 、m-TOR 群で 20.0 ± 10.0 、CSF-1R 群で 8.0 ± 8.0 、m-TOR+CSF-1R 群で 20.0 ± 9.0 であった。

Control 群と比較して m-TOR 群、CSF-1R 群、

m-TOR+CSF-1R 群いずれも有意差を認めなかった (Fig. 5A)。ただし、m-TOR 群は CSF-1R 群に対して、有意に OPG mRNA 発現が高値であった。

RANKL mRNA 発現は、Control 群で 500.0 ± 300.0 、m-TOR 群で 20.0 ± 7.0 、CSF-1R 群で 10.0 ± 4.0 、m-TOR+CSF-1R 群で 10.0 ± 7.0 であった。

Control 群と比較して m-TOR 群、CSF-1R 群、m-TOR+CSF-1R 群いずれも有意に減少していた (Fig. 5B)。m-TOR 群、CSF-1R 群、m-TOR+CSF-1R 群間では有意差を認めなかった。

CSF-1R mRNA 発現は、Control 群で $1,000.0 \pm 600.0$ 、m-TOR 群で $2,000.0 \pm 700.0$ 、CSF-1R 群で 8.0 ± 5.0 、m-TOR+CSF-1R 群で 20.0 ± 10.0 であった。

Control 群に対して CSF-1R 群、m-TOR+CSF-1R

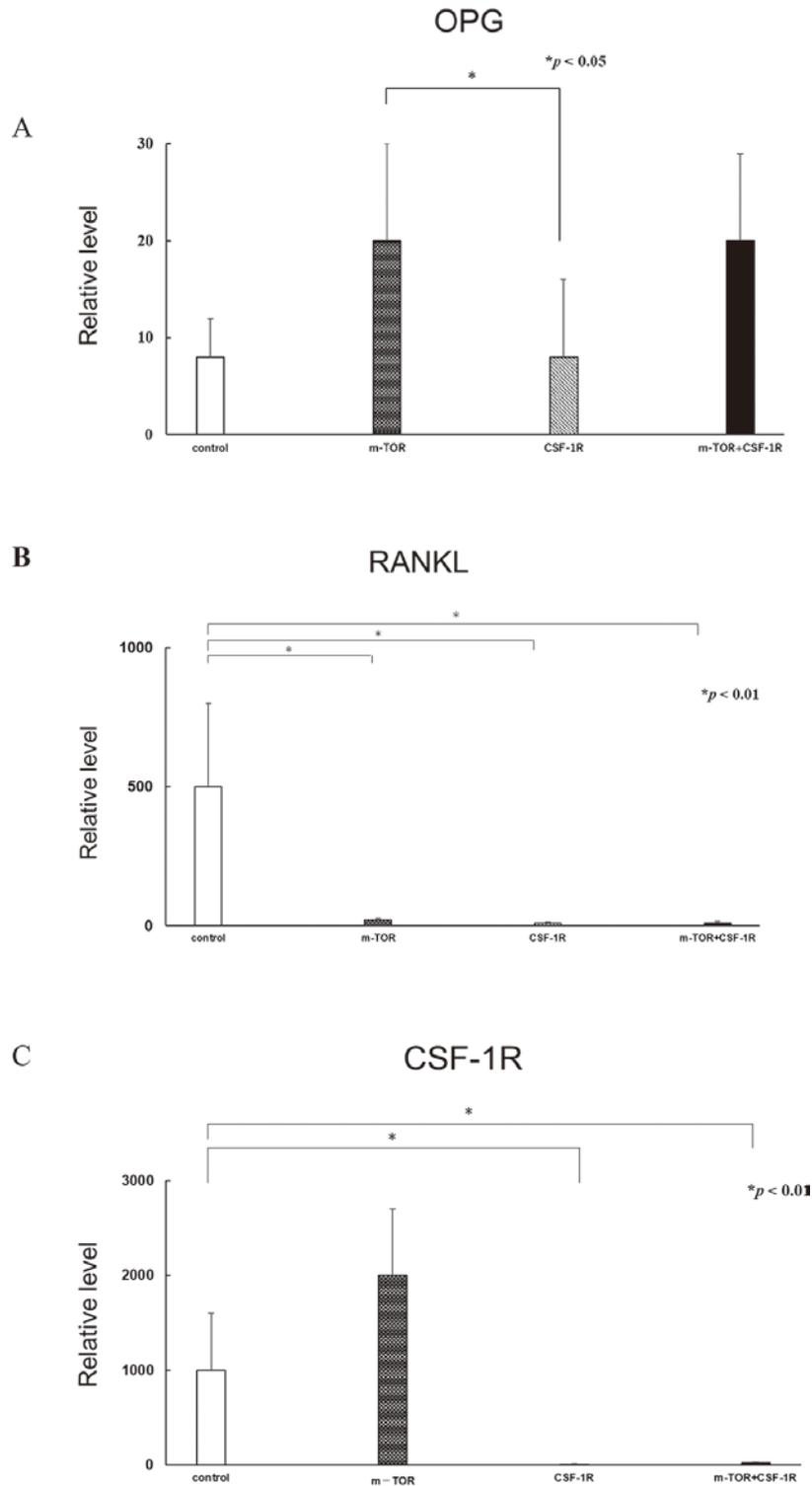


Fig. 5 Expression of OPG mRNA (A), RANKL mRNA (B), and CSF-1R mRNA (C) by real-time qPCR.

群において有意に減少していた (Fig. 5C)。CSF-1R 群と m-TOR+CSF-1R 群では有意差を認めなかった。

考 察

口腔癌の顎骨浸潤は、癌細胞自体によって直接引

き起こされるのではなく、破骨細胞を介した破骨細胞性骨吸収であることが明らかとなっている。さらに、骨代謝研究において骨芽細胞と破骨細胞をとりまくサイトカイン・ネットワークや分化の調節にかかわる転写因子が解明されている。

成熟破骨細胞の分化は、造血幹細胞の単球／マクロファージ系への集積、破骨細胞前駆細胞の分化を経て起こり、その分化と機能の制御には、転写因子やサイトカインが重要で、それ以外にも破骨細胞の活性化や分化に CSF-1 や RANKL も必要不可欠であると言われている⁷⁾。

癌の骨浸潤部の病的骨吸収をきたした微小環境では RANKL mRNA の発現が亢進しており¹³⁾、一方、TAM は CSF-1 と RANKL の存在下で骨吸収性破骨細胞に分化することが報告されている¹⁴⁾。

そこで、我々は、口腔癌の顎骨浸潤部における腫瘍性骨破壊に対して、破骨細胞性骨吸収を抑制する m-TOR 阻害薬と CSF-1R 阻害薬の効果のマウスの顎骨浸潤モデルを用いて検討した。

Dai 他¹⁵⁾ や、Sugatani 他¹⁶⁾ は、マウス骨髄マクロファージ細胞を用いた CSF-1 と RANKL の培養系において、NF- κ B、Akt1 / Akt2、m-TOR、Bim は破骨細胞の分化に必要なシグナル伝達物質であり、Akt の発現は、RANKL 誘導性の IKK / I κ B α /NF- κ B の抑制を示し、RANKL は I κ B α のリン酸化を促進し、それにより NF- κ B が活性化して、破骨細胞の分化を促進させることを報告した。

Okui 他²⁾ は、ヒト OSCC 細胞株において m-TOR 阻害薬が濃度依存的に m-TOR のリン酸化を抑制することで OSCC の増殖を阻害していること、さらには破骨前駆細胞株において、RANKL-NF- κ B シグナルの活性化を抑制していると報告している。

本研究においても、m-TOR 阻害薬を用いることで破骨細胞数が減少し、RANKL mRNA の発現が抑制されたことから、m-TOR 阻害薬が破骨細胞の分化を阻害し、顎骨浸潤を抑制したと考えられた。

近年、CSC が CSF-1 を産生するとも言われており、それによりニッチ内で TAM が活性化することで IL-6 および MFG-E8 が発現し、これらが CSC を活性化することで、腫瘍の浸潤や転移を促進すると言われている¹⁷⁾。

CSF-1 の受容体である CSF-1R は TAM の細胞表面に存在し、そのレセプターを阻害することで CSC が不活性化し、癌の浸潤増殖が抑制され、さらに破骨細胞への分化が阻害され、腫瘍性骨破壊を抑制すると報告されている³⁾⁵⁻⁸⁾¹⁴⁾¹⁷⁾¹⁸⁾。

他の研究報告³⁾¹⁷⁾¹⁸⁾ と同様に本研究においても、CSF-1R 阻害薬を用いることで CSC の活性化を抑制し、TAM の増殖が阻害されることでマクロファ-

ージから成熟破骨細胞への分化を制御したと考えられた。

Parag 他³⁾ は悪性神経鞘腫マウスモデルにおいて、m-TOR 阻害薬単独、CSF-1R 阻害薬単独、mTOR 阻害薬と CSF-1R 阻害薬の併用投与を検討した結果、併用投与が最もマクロファージ数を減少したと報告している。この結果は、マクロファージ数だけでなく、破骨細胞数においても、同様な結果になる可能性を示唆している。

今回の我々の研究結果において、m-TOR 阻害薬は OPG/RANKL/RANK 経路を抑制している一方、CSF-1R の抑制には関与していなかった。また、CSF-1R 阻害薬は CSF-1R を抑制するだけでなく OPG を介さない RANKL の抑制効果を認めた。m-TOR 阻害薬と CSF-1R 阻害薬は異なる経路で破骨細胞数の減少に関与している可能性が示唆され、両者を併用することで相乗効果が得られたと考えられた。

以上より、CSF-1R 阻害薬と m-TOR 阻害薬の併用投与は、口腔癌の顎骨浸潤に対する新たな治療法になりうる可能性が示唆された。

謝 辞

本研究に使用した実験腫瘍（マウス扁平上皮癌由来細胞株 SCCVII 細胞）は放射線医科学研究所安藤興一先生より分与されたものである。稿を終えるにあたり、先生に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Amato RJ, Jac J, Giessinger S, Saxena S, Willis JP : A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. *Cancer* **115** : 2438-2446, 2009
- 2) Okui T, Shimo T, Fukazawa T, Kurio N, Hassan NM, Honami T, Takaoka M, Naomoto Y, Sasaki A : Anti-tumor effect of temsirolimus against oral squamous cell carcinoma associated with bone destruction. *Molcancerther* **9** : 2960-2969, 2010
- 3) Patwardhan PP, Surriga O, Beckman MJ, de Stanchina E, Dematteo RP, Tap WD, Schwartz GK : Sustained inhibition of receptor tyrosine kinases and macrophage depletion by PLX3397 and rapamycin as a potential new approach for the treatment of MPNSTs. *ClinCancerres* **20** : 3146-3158, 2014
- 4) Zhang H, Berel D, Wang Y, Li P, Bhowmick NA, Figlin RA, Kim HL : A comparison of Ku0063794, a dual mTORC1 and mTORC2 inhibitor, and temsiroli-

- mus in preclinical renal cell carcinoma models. *Plosone* **8** : e54918, 2013
- 5) Jinushi M, Baghdadi M, Chiba S, Yoshiyama H : Regulation of cancer stem cell activities by tumor-associated macrophages. *Am J Cancerres* **2** : 529-539, 2012
 - 6) Watari K, Nakao S, Fotovati A, Basaki Y, Hosoi F, Bereczky B, Higuchi R, Miyamoto T, Kuwano M, Ono M : Role of macrophages in inflammatory lymphangiogenesis : Enhanced production of vascular endothelial growth factor C and D through NF-kappaB activation. *Biochem biophysrescommun* **377** : 826-831, 2008
 - 7) Endo-Munoz L, Evdokiou A, Saunders NA : The role of osteoclasts and tumour-associated macrophages in osteosarcoma metastasis. *Biochimbiophysacta* **1826** : 434-442, 2012
 - 8) Fujiwara T, Fukushi J, Yamamoto S, Matsumoto Y, Setsu N, Oda Y, Yamada H, Okada S, Watari K, Ono M, Kuwano M, Kamura S, Iida K, Okada Y, Koga M, Iwamoto Y : Macrophage infiltration predicts a poor prognosis for human ewing sarcoma. *Am J Pathol* **179** : 1157-1170, 2011
 - 9) Jimi E, Furuta H, Matsuo K, Tominaga K, Takahashi T, Nakanishi O : The cellular and molecular mechanisms of bone invasion by oral squamous cell carcinoma. *Oraldis* **17** : 462-468, 2011
 - 10) 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** : 356-364, 2016
 - 11) Nomura T, Shibahara T, Katakura A, Matsubara S, Takano N : Establishment of a murine model of bone invasion by oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* **43** : 257-262, 2007
 - 12) Cui N, Nomura T, Noma H, Yokoo K, Takagi R, Hashimoto S, Okamoto M, Sato M, Yu G, Guo C, Shibahara T : Effect of YM529 on a model of mandibular invasion by oral squamous cell carcinoma in mice. *Clincancerres* **11** : 2713-2719, 2005
 - 13) Yata K, Abe M, Matsumoto T : Mechanisms for formation of myeloma bone disease. *Clin Calcium* **18** : 438-446, 2008
 - 14) Kuribayashi K, Motoyama S, Sasaki T, Sato Y, Yoshino K, Wakita A, Imai K, Saito H, Minamiya Y : C-reactive protein reduces the relative number of tumor-associated M2 macrophages and intratumoral angiogenesis in mice. *Tohoku J Exp Med* **233** : 249-255, 2014
 - 15) Qinggang D, Furong X, Yujiao H, Xuhui M, Siru Z, Lingyong J, Weiguo Z, Jun W : Inactivation of Regulatory-associated Protein of mTOR (Raptor)/Mammalian Target of Rapamycin Complex 1 (mTORC1) Signaling in Osteoclasts Increases Bone Mass by Inhibiting Osteoclast Differentiation in Mice. *J Biol Chem* **292** : 196-204, 2017
 - 16) Toshifumi S, Hruska KA : Akt1/Akt2 and Mammalian Target of Rapamycin/Bim Play Critical Roles in Osteoclast Differentiation and Survival, Respectively, Whereas Akt Is Dispensable for Cell Survival in Isolated Osteoclast Precursors. *J Biol Chem* **280** : 3583-3589, 2005
 - 17) Masahisa J, Muhammad B, Shigeki C, Hironori Y : Regulation of cancer stem cell activities by tumor associated macrophages. *Am J Cancerres* **2** : 529-539, 2012
 - 18) Sluijter M, van der Sluis TC, van der Velden PA, Ver-sluis M, West BL, van der Burg SH, van Hall T : Inhibition of CSF-1R supports T-cell mediated melanoma therapy. *Plosone* **9** : e104230, 2014

Depressive effect of m-TOR inhibitor and CSF-1R inhibitor in jawbone invasion of oral cancer

Masanori TADA, Takafumi SATOMI, Yasuyuki FUJII, Yoko KAWASE-KOGA,
Daichi CHIKAZU

Department of Oral and Maxillofacial Surgery Faculty of Medicine, Tokyo Medical University

Abstract

Invasion of the jaw bone is a major factor in the prognosis in oral cancer, making its prevention of extreme importance from a clinical viewpoint.

Recent studies have indicated that m-TOR promotes the differentiation and maturation of osteoclasts, which play a leading role in the proliferation of cancer cells, apoptosis, vascularization, and destruction of bone. It has been suggested, therefore, that inhibition of m-TOR inhibitor would inhibit tumor cell proliferation and vascularization.

On the other hand, it has also been reported that CSF-1, which is produced by cancer stem cells, induces resistance to treatment, as it highly expresses tumor-associated macrophage TAM in its niche, and promotes tumor cell proliferation and bone metastasis.

The purpose of this study was to investigate a new treatment aimed at inhibiting invasion of jaw bone by cancer cells. This treatment inhibits osteoclast-induced bone resorption by using the m-TOR inhibitor, which directly inhibits the differentiation and maturation of osteoclasts, and the CSF-1 inhibitor, which inhibits tumor proliferation and bone metastasis.

〈Key words〉 : Jaw bone invasion, Osteoclast, m-TOR inhibitor, CSF-1R inhibitor
