

田中 拓也氏の学位論文審査の要旨

論文題目

高転移性口腔扁平上皮癌におけるNF- κ Bの役割とその抑制効果に関する研究 —NBD peptideによるNF- κ Bの選択的抑制と転移阻害作用について—

(Investigation of the role of NF- κ B in highly metastatic oral squamous cell carcinoma and the inhibitory effects of an NF- κ B inhibitor, NBD peptide, on metastatic activity)

口腔扁平上皮癌 (OSCC) は、患者のQOLと生命を脅かす重大な疾患であり、頸部リンパ節転移の存在が患者の予後と強く関連する。しかしながら、頸部リンパ節への高転移能を有するOSCC細胞株を用いた *in vivo* の研究成果は少ない。一方、転写因子 nuclear factor- κ B (NF- κ B) は、様々な癌で恒常的に活性化されており、癌の悪性化に関わることが知られている。今回我々は、OSCCの頸部リンパ節転移に関わる因子について新たな知見を得るため、頸部リンパ節への高転移株を樹立し、NF- κ Bの関与について調べた。さらに、*in vivo* でのNF- κ B抑制による転移阻害作用を検討した。

緑色蛍光タンパク質を発現する舌癌細胞株 GSAS をヌードマウスの舌に移植後、*in vivo* selection 法によって、高転移性OSCC細胞株GSAS/N3、N5を樹立した。GSAS/N3、N5を移植したマウスは、GSASを移植したマウスよりも予後が不良であった。*in vitro* におけるNF- κ B活性は、GSAS/N5、N3、GSASの順番で高く、NF- κ B活性が高い細胞ほど遊走能と浸潤能が増大し、fibronectin, β 1 integrin, MMP-1, -2, -9, -14 および VEGF-C などの転移関連分子の発現レベルは、高転移株において上昇し、OSCCの高転移能獲得におけるNF- κ Bの関与が示唆された。また、GSAS/N5を移植したマウスに対して、NF- κ Bの選択的インヒビターであるNEMO-binding domain (NBD) peptide をマウスの腹腔内に投与したところ、GSAS/N5移植マウスにおける転移、および腫瘍の増殖を有意に阻害し、舌腫瘍ではNF- κ B制御下の転移関連分子の発現を低下させていた。以上より、NF- κ Bは、OSCCの転移において重要な役割を果たしており、NBD peptideによるNF- κ B活性の選択的抑制は、転移能の高いOSCCの治療において有効な治療法になり得ると思われた。

審査において、(1) 高転移株の作成機序、(2) リンパ節転移巣での節外浸潤の有無、(3) NBDの投与方法、その吸収・分解について、(4) 他の臓器由来の扁平上皮癌との相違、(5) 癌幹細胞との関わり合い、(6) EMTの高転移への関与、(7) 他の細胞内シグナル伝達経路の変化、(8) TNF α , IL-1などの阻害との相違、(9) 肺・肝転移の経路について、(10) NBDの全身への影響、などについて質疑応答がなされ、申請者からは適切な回答が得られた。本研究は、口腔扁平上皮癌の高転移株の作成に成功し、NF- κ Bの腫瘍細胞における機能を明らかにすると共に、その阻害物質が転移を抑制することを明らかにするなど、口腔扁平上皮癌の今後の治療戦略を目標とした基礎的な研究であり、学位に相応しい研究と評価された。

審査委員長

機能病理学担当教授

伊藤 隆明

審査結果

学位申請者名：田中 拓也

専攻分野： 顎口腔病態学

学位論文名：高転移性口腔扁平上皮癌におけるNF- κ Bの役割とその抑制効果に関する研究 —NBD peptideによるNF- κ Bの選択的抑制と転移阻害作用について—
(Investigation of the role of NF- κ B in highly metastatic oral squamous cell carcinoma and the inhibitory effects of an NF- κ B inhibitor, NBD peptide, on metastatic activity)

指導教官名： 篠原 正徳 教授

判定結果：

⓪

不可

不可の場合： 本学位論文名での再審査

可

不可

平成24年2月7日

審査委員長 機能病理学担当教授

伊藤 隆明

審査委員 頭頸部感覚病態学担当教授

湯本 英二

審査委員 分子遺伝学担当准教授

寺田 和豊