

論文要旨

氏名	柳 沼 樹
タイトル (日英併記)	p130Cas induces bone invasion by oral squamous cell carcinoma by regulating tumor epithelial-mesenchymal transition (p130Cas は上皮間葉移行を制御し口腔扁平上皮癌の顎骨浸潤を誘導する)
論文の要旨 (日本語で記載)	
<p>口腔扁平上皮癌 (OSCC) は口腔癌のなかで最も発生頻度の高く、その数は今も増加傾向にある。また顎骨への浸潤や遠隔転移が患者の予後を大きく左右するため、OSCC の浸潤や転移をいかにコントロールするかが重要な治療戦略となる。</p> <p>がん細胞が浸潤・転移する際に、上皮間葉移行 (EMT) が関与することが知られており、TGF-β は EMT を誘導する因子の 1 つである。EMT はがん細胞が運動性の高い間葉系細胞の性質を獲得し、周囲組織に浸潤・転移しやすくなった状態である。一方、p130Cas は細胞骨格を制御するアダプター分子であり乳癌をはじめ様々な癌に関与することが報告されている。そこで本研究では、TGF-β による EMT の誘導や OSCC の顎骨浸潤に p130Cas が関与するかどうか検討した。</p> <p>まず手術で切除されたヒト OSCC 顎骨浸潤試料を用いて、TGF-β シグナルの活性化と p130Cas の発現を免疫組織学染色で検討した。正常組織と比べ OSCC 部では p130Cas の発現の亢進と Smad3 のリン酸化を認めた。すなわち、OSCC の顎骨浸潤において p130Cas が活性化し、TGF-β シグナルが亢進していることが明らかとなった。</p> <p>次に、ヒト扁平上皮癌細胞株 HSC-2 細胞、マウス扁平上皮癌細胞株 SCCVII 細胞を用いて、TGF-β 刺激による形態変化、上皮系マーカー (E-cadherin) や間葉系マーカー (snail、N-cadherin) の発現の変化を観察した。その結果、TGF-β 刺激後は間葉系細胞様に形態が変化し、さらに上皮系マーカーの発現の減少と間葉系マーカーの発現上昇が確認された。そこで、TGF-β 誘導性 EMT における p130Cas の役割を検討してするために、SCCVII に p130Cas の shRNA (shp130Cas SCCVII) またはコントロール shRNA を導入した (cont SCCVII) 細胞株を樹立した。cont SCCVII 細胞に TGF-β を添加すると、間葉系細胞様に形態変化したが、shp130Cas SCCVII 細胞では、細胞形態がほとんど変化せず、E-cadherin の減少、snail の上昇も認めなかった。また、Wound Healing assay と invasion assay を用いて TGF-β 刺激による細胞移動と細胞浸潤をそれぞれ評価したところ、shp130Cas SCCVII 細胞では cont SCCVII 細胞に比べて細胞の移動能と浸潤能がいずれも低下した。</p> <p>最後に 8 週齢雄マウスの左咬筋部に shp130Cas SCCVII 細胞接種し、口腔癌顎骨浸潤モデルを作製した。cont SCCVII 細胞を摂取した群と比べて、shp130Cas SCCVII 細胞を接種した群では骨破壊が低下するとともに、Smad3 のリン酸化が消失し、細胞増殖マーカーの ki-67 の発現が亢進していた。</p> <p>以上より、p130Cas は EMT と細胞増殖を制御し、口腔扁平上皮癌の顎骨浸潤を誘導することが明らかになった。よって p130Cas は OSCC の顎骨浸潤を制御するための新たな治療標的となり得る可能性が示唆された。</p>	