

学位審査結果報告書

学位申請者氏名 柳沼 樹

学位論文題目 p130Cas induces bone invasion by oral squamous cell carcinoma by regulating tumor epithelial-mesenchymal transition

審査委員 (主査) 竹内 弘



(副査) 矢田 直美



(副査) 富永 和宏



学位審査結果の要旨

口腔癌のなかで最も発生頻度の高い口腔扁平上皮癌 (OSCC) の罹患数は今も増加傾向にある。OSCC の予後を大きく左右する顎骨への浸潤や遠隔転移の制御は重要な治療戦略となりうる。癌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・転移しやすくなる上皮間葉移行 (EMT) は、TGF- β などにより誘導される。細胞骨格を制御するアダプター分子 p130Cas は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。これらを踏まえ、申請者の柳沼氏は本研究において、TGF- β による EMT の誘導や OSCC の顎骨浸潤における p130Cas の関与について検討した。

免疫組織学的検討から、ヒト OSCC 顎骨浸潤部位の組織では正常組織と比較し、p130Cas の発現と Smad3 のリン酸化の亢進を認めた。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 TGF- β で刺激すると、間葉系細胞様に形態が変化し、さらに上皮系マーカー (E-cadherin) の発現減少と間葉系マーカー (snail、N-cadherin) の発現上昇が確認された。そこで shRNA により p130Cas を安定的にノックダウンした細胞株 (shp130Cas SCCVII) を樹立すると、TGF- β 刺激による間葉系細胞様への形態変化、E-cadherin の減少、snail の増加がいずれも消失した。さらに、shp130Cas SCCVII 細胞ではコントロール細胞と比較して細胞の移動能および浸潤能が低下していた。8 週齢雄マウスの左咬筋部に shp130Cas SCCVII 細胞を接種し、口腔癌顎骨浸潤モデルを作製したところ、コントロール細胞を摂取した群と比べ、shp130Cas SCCVII 細胞を接種した群では骨破壊が低下しており、Smad3 のリン酸化の消失と、細胞増殖マーカー Ki-67 の発現亢進が観察された。以上の結果は、p130Cas が EMT と細胞増殖を制御し、OSCC の顎骨浸潤を誘導することを示唆している。

本研究内容について申請者の柳沼氏に対し、p130Cas 分子による EMT や細胞増殖制御の機構に関する考察や、個々の実験手法、結果の解釈および当該分野における意義と臨床応用への展望や今後の課題等について主査と 2 名の副査による試問を行い、概ね適切な回答を得た。扁平上皮癌細胞の EMT や増殖を制御する新たな因子としての p130Cas の関与を見だし、その役割の一端を明らかにした本研究成果は、OSCC の顎骨浸潤制御を標的とする新たな治療法開発にも寄与するものが多いことから、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。