

学位論文抄録

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)

田中 拓也

熊本大学大学院医学教育部博士課程臨床医科学専攻顎口腔病態学

指導教員

篠原 正徳 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻顎口腔病態学

学位論文抄録

【目的】 転写因子 Nuclear factor- κ B (NF- κ B) の活性化は、転移の進展に関わっており、口腔扁平上皮癌 (OSCC) を含む多くの癌で予後不良を招くことが知られている。しかしながら、OSCC の転移における NF- κ B の抑制効果に関する研究において、*in vivo* での実験データは過去にほとんどなく、実際のヒト OSCC の転移プロセスを模倣する *in vivo* モデルでの研究は全くない。そこで今回われわれは、ヌードマウスへの同所性移植モデルを用いて頸部リンパ節への高転移性細胞株を樹立し、高転移性 OSCC の転移における NF- κ B の抑制効果を明らかにするために本研究を行った。

【方法】 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、頸部リンパ節に転移した癌細胞を繰り返し舌に移植することによって、*in vivo* での継代数を反映する高転移性 OSCC 細胞株 GSAS/N3、N5 を樹立した。これらの高転移株について、遊走能、浸潤能に加え、NF- κ B 活性、および NF- κ B 制御下の転移関連分子の発現を *in vitro* で調査した。次に、腫瘍移植後のマウスにおける転移動態および生存状態を *in vivo* で評価した。加えて、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、GSAS/N5 移植マウスにおける転移抑制効果を評価し、その際の移植腫瘍の体積、および腫瘍組織内での転移関連分子の発現を免疫組織化学的に調べた。

【結果】 GSAS/N5、N3、GSAS は、頸部リンパ節への転移能、および NF- κ B 活性が、この順番で高かった。また、NF- κ B 活性が高い細胞ほど、遊走能と浸潤能が向上しており、高転移株である GSAS/N3、N5 を移植したマウスは、GSAS、GSAS/N1 を移植したマウスよりも予後が不良であった。さらに、NF- κ B 制御下にある fibronectin、 β 1 integrin、matrix metalloproteinase (MMP)-1、-2、-9、-14 および vascular endothelial growth factor (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ていた。NBD peptide の投与は、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、舌腫瘍における NF- κ B 制御下の転移関連分子の発現を低下させていた。

【考察】 本研究で用いたヌードマウスの同所性移植モデルは、実際のヒト OSCC の転移プロセスを模倣する有用なモデルであると考えられた。高転移性 OSCC に対する転移阻害効果は、NF- κ B により制御された癌細胞の遊走能、浸潤能、血管・リンパ管新生、増殖、生存活性が、NBD peptide によって複合的に抑制されたことによって生じた結果であると推測された。

【結論】 NF- κ B は、OSCC の転移において極め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。