

Effects of Transforming Growth Factor β on Proliferation and Invasion of
Human Oral Squamous Cell Carcinoma Cell Lines

石黒仁江

論文内容の要旨

Transforming growth factor β (TGF- β) は上皮細胞に対する強力な増殖抑制作用と間葉系細胞に対する増殖促進作用を示すため、上皮系腫瘍抑制因子として知られている。その一方で、TGF- β は上皮間葉転換 (EMT)、免疫抑制や血管新生などの働きを持ち、腫瘍の悪性を促進するという二面性を持つ。しかし、ヒト口腔扁平上皮癌における増殖、浸潤および EMT に対する TGF- β の作用についての研究は少ない。そこで、3 種類の口腔扁平上皮癌細胞株 (原発巣由来 : SAS, Ca9-22, リンパ節転移巣由来 : HSC-3) を用いて TGF- β 1 と TGF- β シグナル伝達阻害による増殖と浸潤に対する効果について検討した。また、EMT 関連因子である E-cadherin, N-cadherin, Snail, Slug の発現や癌の浸潤におけるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMPs) の発現に対する TGF- β 1 の効果を評価し、以下の結果を得た。

1. TGF- β 1 処理により SAS では細胞形態が類円形から紡錘形に変化し、SAS と Ca9-22 では有意に細胞が増殖し、SAS と HSC-3 では有意に浸潤能が促進された。
2. SAS では Snail 発現の亢進、Slug 発現の亢進、E-cadherin 発現の低下および N-cadherin 発現の亢進がみられた。
3. HSC-3 では Slug 発現の低下、E-cadherin 発現の亢進および N-cadherin 発現の低下傾向がみられた。
4. SAS と HSC-3 では MMPs 発現の亢進がみられた。
5. TGF- β のシグナル伝達阻害によりすべての口腔癌細胞株で有意に増殖が抑制された。

以上の結果から、TGF- β 1 は口腔癌原発巣細胞では増殖促進および EMT と MMPs の発現亢進による浸潤を促し、転移巣細胞では MMPs の発現促進を介して浸潤傾向を高めていることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は口腔扁平上皮癌の増殖、浸潤における TGF- β 1 の作用について検討したものである。その結果、TGF- β 1 により口腔癌原発巣細胞では EMT を、転移巣細胞では間葉上皮転換 (MET) をきたしていることを指摘し、さらに TGF- β のシグナル伝達阻害により口腔癌細胞の増殖が抑制されることから、口腔癌において抗腫瘍効果が得られる可能性を示すものである。以上は歯学に寄与するところが多く、博士 (歯学) の学位に値するものと審査する。

主査 土持 眞

副査 吉江 紀夫

副査 宮川 行男