

# Study on the mechanism of enhanced antitumor effects with the addition of cetuximab to paclitaxel in oral squamous cell carcinoma

城井 友幸

## 論文内容の要旨

再発・転移口腔癌に対して Paclitaxel (PTX) と Cetuximab (cMab) の併用投与が行われ、高い有用性が報告されているが、PTX への cMab の併用投与が、抗腫瘍効果を増強するメカニズムは明らかになっていない。本研究では、抗癌剤感受性試験の CD-DST 法を応用し、PTX へ cMab を上乗せ接触した場合の感受性増強効果と作用経路における遺伝子発現量の変化より、抗腫瘍効果増強メカニズムについて基礎的に検討した。ヒト口腔扁平上皮癌細胞株 (OSCC 株) を用いて、CD-DST 法にて抗癌剤感受性を評価し、PTX 単剤、cMab 単剤、PTX+cMab 群に分けて 3 次元培養し、real-time PCR 法を用いて、抗癌剤接触後の PI3KCA, AKT, PTEN 発現量の比較検討を行った。また、遺伝子発現量に有意な変化を認めた PTEN については、抗癌剤接触前の OSCC 株における PTEN 発現量の比較と、*in vivo* における PTX+cMab 投与後の発現量の比較を行った。結果を以下に示す。

1. PI3KCA 発現量は抗癌剤接触後、有意な増加を示した。
2. AKT 発現量に明らかな増加傾向は認めなかった。
3. PTEN 発現量は、PTX+cMab の高感受性の OSCC 株で、PTX+cMab 接触後に有意な増加を認め、低感受性の株では増加を認めなかった。また、*in vivo* でも同様の結果を示した。
4. 抗癌剤接触前の OSCC 株における PTEN 発現量には有意差を認めなかった。

以上から、PTEN は、抗腫瘍効果を認めた PTX+cMab 群のみ増加率が高く、PTX への cMab 併用による、抗腫瘍効果の増強作用には、PTEN 発現量の増加が強く関与しており、抗腫瘍効果増強メカニズムのひとつである可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本論文は、OSCC 株を 3 次元培養し PTX+cMab 接触後の、遺伝子発現量の定量解析にて PTX への cMab 上乗せ接触による抗腫瘍効果増強メカニズムを検討したものである。その結果、PTX+cMab 高感受性の株のみ PTEN 発現量の有意な増加を認め、PTEN 発現量の増加が抗腫瘍効果増強メカニズムのひとつである可能性を示した。本研究は、cMab の併用投与における抗癌剤増強作用の解明につながる知見であり、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 大越 章吾

副査 葛城 啓彰

副査 小椋 一朗

## 最終試験の結果の要旨

城井 友幸に対する最終試験は、主査 大越 章吾教授、副査 葛城 啓彰教授、副査 小椋 一朗教授によって、主論文に関する事項を中心として口頭試問が行われ、優秀な成績をもって合格した。