

指 導 教 授 氏 名	指 導 役 割
印	実験計画の立案、実験、評価の指導
印	
印	

学 位 論 文 要 旨

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

専攻分野 口腔病理学分野	身分 大学院生	氏名 吉田 沙織
<p>論 文 題 名 Tumor Angiogenic Inhibition Triggered Necrosis (TAITN) in Oral Cancer (口腔癌における腫瘍血管の抑制が誘発する腫瘍壊死について)</p>		
<p>論文内容の要旨 (2000字程度)</p> <p>【緒言】</p> <p>CXCモチーフケモカイン受容体であるCXCR4はリンパ球や単球、形質細胞などの造血細胞に発現し、増殖や浸潤、接着に関与するケモカイン受容体である。CXCモチーフケモカインリガンド12 (CXCL12) としても知られる間質細胞由来因子のSDF-1と結合し、造血幹細胞を骨髄内に留める役割を果たす。造血細胞の他に血管内皮細胞や腸上皮、肺胞上皮などの非血液系細胞にもCXCR4が発現しており、胎児期には消化器の栄養血管の形成に関わる。また脳腫瘍、肝臓癌、乳癌、食道癌の一部はCXCR4陽性であり、口腔扁平上皮癌 (OSCC) も約60%の症例がCXCR4陽性を示す。CXCR4陽性の症例はリンパ節転移や遠隔転移が生じやすく予後不良であると報告されている。過去の報告では、ヒト扁平上皮癌細胞株を移植したマウスにおいてCXCR4阻害剤を投与すると癌の体積が減少するが、ヒト扁平上皮癌細胞株をCXCR4抑制下で培養しても癌細胞の増殖や生存には影響がないとされている。そこでCXCR4抑制剤がOSCCの治療に有効であるかを明らかにするために、①OSCCにおけるCXCR4の分布 ②OSCC細胞を移植したマウスに対するCXCR4阻害剤の影響について検討した。</p> <p>【材料と方法】</p> <p>①OSCC手術検体におけるCXCR4の分布の検討</p> <p>岡山大学病院の舌扁平上皮癌手術検体10症例をランダムに抽出した。CXCR4の免疫組織化学染色を行い、腫瘍部と非腫瘍部でCXCR4の発現を比較した。</p> <p>②OSCC細胞を移植したマウスに対するCXCR4阻害剤の影響</p> <p>ヒト扁平上皮癌細胞株HSC2をヌードマウス (n=5)の背部皮下に移植し、1週間の腫瘍生着期間を設けた後、CXCR4阻害剤であるAMD3100を50 μg/day腹腔内に連日投与した (以下CXCR4阻害群とする)。対照群には生理食塩水を投与した。薬剤投与を開始して22日目に腫瘍組織を摘出して組織標本を作製し、組織学および免疫組織化学的 (CXCR4、CD34、HIF-1α) 検討を行った。必要に応じて画像解析ソフトのImageJを用いて両群の所見を比較した。</p>		

【結果】

①腫瘍細胞と非腫瘍部の口腔粘膜上皮細胞では、CXCR4 の発現に差を認めなかった。腫瘍間質の血管は一部 CXCR4 陽性であったが、非腫瘍部の血管は CXCR4 陰性であった。血管内皮細胞マーカーとして CD34 を使用し、CXCR4 と CD34 の蛍光免疫二重染色を行ったところ、腫瘍間質の血管内皮細胞の一部が CXCR4 陽性であり、非腫瘍部の血管は CXCR4 陰性であった。

②腫瘍の大きさは CXCR4 阻害群と対照群とで肉眼的に差を認めなかった。組織学的に CXCR4 阻害群と対照群のいずれでも腫瘍細胞の一部は CXCR4 弱陽性、腫瘍間質の血管の一部は CXCR4 陽性を示した。CXCR4 阻害群では腫瘍内に壊死領域が増加しており、特に CXCR4 阻害群ではやや大きな血管とわずかな腫瘍細胞の残存を伴う壊死像を認めた。CXCR4 阻害群は対照群よりも HIF-1 α 陽性細胞が増加していた。ImageJ を用いて両群の血管の長さを計測したところ、CXCR4 阻害群における腫瘍間質の血管は対照群よりも細く短かった。

【考察】

手術検体において、OSCC の間質に CXCR4 陽性の血管が存在することが明らかとなった。また動物実験では CXCR4 の阻害が OSCC の腫瘍壊死を促進することが示された。以上のことから、CXCR4 陽性血管が腫瘍の生存に関与していると考えられた。CXCR4 と SDF-1 の結合は細胞の遊走や浸潤の促進など、腫瘍の進行に重要な役割を果たすだけでなく、胎児期には消化器の栄養血管の形成にも関わることが報告されている。これらの報告から、CXCR4 を阻害すると腫瘍間質において血管形成が阻害され、腫瘍壊死が誘発される可能性が考えられた。

本研究では CXCR4 の阻害剤としてアンタゴニストである AMD3100 を用いた。AMD3100 は白血球の増加を目的として HIV の治療用に設計され、現在では主に造血幹細胞移植に使用されている。さらに近年では腫瘍の抗転移療法に AMD3100 が利用可能であるか、各臓器で研究が進められている。

本研究では AMD3100 の投与による血管の抑制が腫瘍壊死を引き起こすことが明らかとなった。本研究によって、CXCR4 の阻害は OSCC 治療における有効な抗腫瘍血管形成戦略となり得ると考えられた。