Effects of fibroblast growth inhibitor on proliferation and metastasis of oral squamous cell carcinoma

著者	Noguchi Natsuyo
著者別名	野口, 夏代
journal or publication title	博士学位論文要旨 論文内容の要旨および論文審査結果の要旨 / 金沢大学大学院医学研究科
volume	平成15年7月
page range	37-37
year	2003-07-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/15784

学位授与番号	甲第1576号
学位授与年月日	平成15年3月25日
氏 名	野 口 夏 代
学位論文題目	Effects of fibroblast growth inhibitor on proliferation and metastasis of oral squamous cell carcinoma (口腔扁平上皮癌の増殖・転移に対する線維芽細胞増殖抑制剤の効果)
論文審査委員	主 査 教 授 山 本 悦 秀 副 査 教 授 古 川 保 教 授 佐 藤 博

内容の要旨及び審査の結果の要旨

Yamamoto らによる浸潤様式細分類 4C 型の口腔扁平上皮癌は周囲に結合組織反応を伴う索状小胞巢性の癌浸潤組織像を特徴としており、高悪性度と結合組織反応の面でスキルス胃癌との類似性が考えられている。また in vitro 浸潤モデルにおいて、4C 型癌細胞株のコラーゲンゲル内への浸潤は線維芽細胞の存在下でのみ観察され、癌細胞と線維芽細胞との相互作用が強く示唆されている。そこで本研究では in vivo 浸潤モデルにおける本 4C 型癌細胞株に対する線維芽細胞増殖抑制剤の抗腫瘍効果を検索する目的で実験的研究を行った。材料および方法：1) in vitro での細胞増殖抑制試験にはヒト 4C 型口腔癌細胞株 OSC19 とラット線維芽細胞株 Swiss3T3 を用い、線維芽細胞増殖抑制剤トラニラストの効果を MTT アッセイにより行った。2) in vivo での実験には OSC19 をヌードマウスの舌に同所性移植し、トラニラストの抗腫瘍効果を検討した。得られた結果は、以下のように要約される。

1) 3日間培養後の MTT アッセイにおいて OSC19 (8×10^3 個) はトラニラストの各種濃度で増殖が抑制されなかったのに対し、3T3 (8×10^3 個) では $30 \mu\text{M}$, $300 \mu\text{M}$ 投与により対照群の各々 89, 80 % と有意に低下していた ($p < 0.05$)。

2) OSC19 (1.6×10^5 個) をヌードマウスの舌に投与した翌日より、トラニラスト 4mg を3週間連日腹腔内投与した後の平均腫瘍体積は対照群が 12.8 mm^3 であったのに対し、投与群では 6.5 mm^3 と有意に抑制されていた ($p < 0.05$)。

3) 腫瘍の組織像を観察したところ、HE 染色像では投与群の腫瘍胞巢の変性像等は認められなかったが、アザン染色像における間質結合組織量は対照群に比し有意に低下していた ($P < 0.05$)。

4) 同じく腫瘍胞巢における増殖動態を増殖腫瘍核抗原 (PCNA)、微小腫瘍血管密度 (MVD) を CD31 を用いて解析したところ、前者では対照群が $30.1 \pm 5.2 \%$ であったのに対し、投与群では $18.9 \pm 5.9 \%$ 、また後者では対照群が 65.7 ± 21.5 個であったのに対し、投与群では 29.7 ± 18.5 個と有意に低下し、さらに PCNA 値と MVD 値との間には対照群、投与群とも相関関係が認められた。

5) 所属頸部リンパ節転移形成率は対照群では全 14 匹 (100%) に認められたのに対し、投与群では 14 匹中 6 匹 (57%) にとどまり、転移形成も抑制されていた。

以上の実験結果より、線維芽細胞増殖抑制剤は高悪性である 4C 型口腔扁平上皮癌の結合組織反応を選択的に低下させることで、腫瘍の増殖、転移を抑制することが明らかにされた。

以上、本研究は扁平上皮癌の増殖、転移と結合組織反応との密接な関係を明らかにし、またトラニラストの臨床応用の可能性が示唆された点で口腔腫瘍学に寄与する価値ある労作と評価された。