

# Loss of EGFR expression in oral squamous cell carcinoma is associated with invasiveness and epithelial-mesenchymal transition

著者	木村 依世
著者別表示	Kimura Iyo
journal or publication title	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4171号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2015-03-23
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/43552">http://hdl.handle.net/2297/43552</a>



## 論文の内容要旨および審査結果の要旨

受付番号 甲第2486号 氏名 木村 依世

論文審査担当者 主査 吉崎 智一



副査 大井 章史



矢野 聖二



学位請求論文 Loss of EGFR expression in oral squamous cell carcinoma is associated with invasiveness and epithelial-mesenchymal transition

掲載雑誌名 Oncology Letters 2015年掲載予定

上皮成長因子に対する受容体 (EGFR) は、複数の悪性腫瘍において過剰発現している。これまでにセツキシマブが口腔扁平上皮癌の治療に承認された唯一の分子標的薬である。過去の報告で、免疫組織化学染色による口腔扁平上皮癌症例の EGFR は高い発現率を示す。しかし、臨床治験の結果セツキシマブの応答率は 20%以下であったことから、応答の予測因子としての EGFR 発現の役割は明らかではない。

大腸癌などではセツキシマブの感受性は、Ras 遺伝子における変異の存在によって判定されるが、口腔扁平上皮癌では稀であることが報告され、セツキシマブを使った治療が有効である可能性が高い患者を判別するために、薬物反応のメカニズムを解析する必要がある。一方、上皮間葉移行 (EMT) は頭頸部癌を含む多種類の癌において抗がん剤耐性との関連が報告されているが、口腔扁平上皮癌でのセツキシマブ耐性と EMT に関する情報は限定的である。

本研究では金沢大学附属病院歯科口腔外科において治療した口腔扁平上皮癌 24 例の EGFR の発現を免疫組織化学的に検討し、臨床病理学的因子との関連を検討した。さらに、異なる浸潤能力を持つヒト口腔扁平上皮癌細胞株 (OSC-20、OSC-19、HOC313) を用いて EGFR の発現を調べ、セツキシマブに対する感受性との関係を検討した。さらにヒト口腔扁平上皮癌細胞株において EMT 関連遺伝子の発現を検討し、EGFR の発現との関連を検討した。

免疫組織化学的検討において EGFR の発現は 58.3%で陽性を示し、浸潤性と逆相関していた。低浸潤性の細胞株 (OSC-20 および OSC-19) における EGFR の mRNA およびタンパク質の発現は高く、高浸潤性の細胞 (HOC313) の発現は低く、免疫組織化学的検討と同様の傾向が観察された。セツキシマブの抗増殖効果は、OSC-20 および OSC-19 細胞株で認められた。低浸潤性の細胞株は、E-カドヘリンの発現亢進やN-カドヘリン、ビメンチンと Snail の発現抑制など典型的な上皮細胞の特性を示していた。この上皮細胞の性質をもつ細胞株を TGF- $\beta$  で処理したところ、E-カドヘリンの発現低下およびN-カドヘリン、ビメンチン及びSnail の発現増加を認めたことから EMT の誘導が確認された。この EMT が誘導された細胞株での EGFR の発現は抑制されていたことから、EGFR の発現には EMT が関与することが示唆された。

以上より、ヒト口腔扁平上皮癌における EGFR の発現は浸潤様式や EMT と関連しており、腫瘍のセツキシマブへの反応性の推測に有効であることを解明した本研究は学位論文に値する佳作として評価された。