

高度浸潤口腔扁平上皮癌由来細胞株におけるシスプラチン輸送系の銅排出トランスポーター (ATP7B) 発現

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/19196

学位授与番号	甲第 1841 号
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 22 日
氏 名	吉澤 邦夫
学位論文題目	Expression of copper efflux transporter (ATP7B) in the transport of cisplatin in cell lines derived from invasive oral squamous cell carcinoma (高度浸潤口腔扁平上皮癌由来細胞株におけるシスプラチン輸送系の銅排出トランスポーター (ATP7B) 発現)
論文審査委員	主 査 教 授 山本 悦秀 副 査 教 授 宮本 謙一 古川 仸

内容の要旨及び審査の結果の要旨

Cisplatin (CDDP) は、口腔扁平上皮癌の補助化学療法にとって最も主要な抗癌剤である。本剤の抗腫瘍効果は進展例や高悪性例では少ない傾向にあるが、この感受性を左右する機序についてはなお不明な点が少なくない。そこで今回、CDDP の細胞内蓄積量の推移に着目して研究を行った。材料および方法：用いた口腔扁平上皮癌細胞株は、低浸潤低悪性の HSC4 および OSC20 と高浸潤高悪性の OSC19 および HOC313 の 4 種で、実験では(1)各細胞株の IC₅₀ から CDDP 感受性を、(2)CDDP を細胞に接触させた後の白金量から CDDP 細胞内蓄積量を、また、(3)RT-PCR 法を用い、細胞内輸送系として銅の取り込みに関わる copper transporter (CTR1) と排出に関わる copper efflux transporter (ATP7A, ATP7B) の各 mRNA の発現量をそれぞれ解析し、さらに、(4)臨床材料から ATP7B の発現を免疫組織化学的に検索した。得られた結果は以下のように要約される。

1) 高度浸潤癌由来細胞株 OSC19 と HOC313 の IC₅₀ は 6.1, 6.0 μM と低度浸潤癌由来細胞株 HSC4 と OSC20 の 2.6, 2.7 μM に比べて高値・低感受性であった (p<0.01)。また、これに相応して、CDDP の細胞内蓄積量は前者で少なく、後者で多い結果であり、2 群間で有意の差 (p<0.05) が認められた。

2) そこで次に、この蓄積量と関連する輸送能を取り込み系の CTR1 と排出系の ATP7A, ATP7B の各 mRNA の発現様相から検索したところ、前 2 者では各細胞間で差は認めなかったが、唯一 ATP7B の発現が低感受性群において高感受性群の 3 倍認められた (p<0.01)。なお抑制実験として、ATP7B siRNA を用いて ATP7B mRNA を 90% 阻害したところ、HOC313 細胞における細胞内 CDDP 蓄積量は 3 倍に増加し、IC₅₀ は 2.3 倍に増感していた (p<0.05)。

3) 臨床材料を免疫組織学的に検索したところ、24 例全ての腫瘍胞巣中の細胞質に ATP7B 陽性所見を認め、癌浸潤性が高いほど ATP7B を強く発現する傾向にあった。

以上の結果より、高度浸潤癌由来細胞株では、低度浸潤性で高感受性の細胞株に比して、ATP7B を強く発現して CDDP を排出するため低感受性になることが示唆された。

以上、本研究は CDDP に対する各種口腔扁平上皮癌細胞株の感受性に差が発現する機序を細胞内輸送系に関連する mRNA 量の推移から実験的に明らかにしたもので、癌化学療法学および口腔腫瘍学に寄与する価値ある労作と評価された。