

## 吉田 遼司氏の学位論文審査の要旨

### 論文題目

口腔扁平上皮癌における癌幹細胞関連分子 Nucleostemin, Notch1 の発現と機能解析

(Investigation of the expression of cancer stem cell related molecules, Nucleostemin and Notch1, and their roles in oral squamous cell carcinoma)

様々な腫瘍で癌幹細胞 (cancer stem cell; CSC) の存在やそのマーカー、その制御に関わる CSC 関連分子が報告されつつある。しかし、口腔扁平上皮癌 (oral squamous cell carcinoma; OSCC) において、病理組織標本を用いてのそれらの発現様式の観察、あるいは機能解析を試みた報告は少ない。本研究では、血液系や神経系腫瘍で癌幹細胞関連分子として知られている Nucleostemin および Notch1 の発現様式を口腔粘膜病変で明らかにし、*in vitro*の実験から、これら分子の OSCC における機能について検討した。

Nucleostemin は、種々の口腔組織標本上で様々な分化段階の上皮性細胞に発現し、その陽性率は腫瘍性病変の進行とともに増加した。検索した全ての OSCC 培養細胞株で、Nucleostemin が発現し、siRNA 導入によって OSCC 培養細胞の増殖活性は顕著に抑制された。また、Ca<sup>2+</sup>依存的な培養細胞の角化誘導実験では、OSCC 培養細胞の分化と Nucleostemin の発現量には相関関係は認められなかった。一方、Notch1 およびそのリガンドの Jagged1 は口腔扁平上皮癌組織で高頻度に発現し、その陽性像は浸潤部に強く見られ、浸潤マーカーの Laminin5  $\gamma$ 2 chain の発現部位に一致した。OSCC 培養細胞でも Notch1 やその関連分子が発現していて、siRNA 導入および  $\gamma$ -secretase inhibitor により Notch signaling を抑制すると、細胞増殖活性が低下した。また、*in vitro*での TNF- $\alpha$ 依存的な癌細胞の浸潤能は Notch signaling の阻害によって減弱した。

以上、Nucleostemin は癌細胞の増殖活性維持に重要な役割を果たしていることが示唆された。しかし、角化誘導実験や正常組織における発現プロファイルからは、口腔扁平上皮においては CSC 特異的な分子ではないものと考えられた。Notch1 は腫瘍組織で高頻度に発現しており、その局在は腫瘍浸潤先端に高い傾向にあり、*in vitro*の実験結果から、腫瘍細胞の増殖活性維持や遊走、浸潤能の制御を介して OSCC の維持に関与する可能性が考えられた。癌の成り立ちを考えると、単一分子の制御のみで CSC を含め癌細胞のコントロールが可能であるとは考えにくい。種々の CSC 関連分子の研究が進んでいる現在、これらの関連分子への様々な角度からの知見が統合されることで OSCC の研究が進展し、治療へのアプローチが発展すると考えられた。

審査において、(1) 幹細胞関連分子の定義；(2) 組織学的研究に用いられた正常組織の由来；(3) 口腔癌の多段階発癌と *de novo* 発癌との関連；(4) 口腔粘膜上皮の傍基底細胞の意義；(5) Nucleostemin の臨床病理学的研究；(6) Nucleostemin の幹細胞マーカーとして意義；(7) Nucleostemin 発現と p53 との関係；(8) 薬物耐性獲得との関連；(9) Nucleostemin 研究の今後の展望 (10)  $\gamma$ -secretase inhibitor の臨床応用；(11) Ca<sup>2+</sup>依存的な角化機構、などについての活発な質疑が行われ、申請者からは適切な回答が得られた。本論文は、口腔扁平上皮癌において、他の組織では癌幹細胞と関連することが知られている分子に注目し、口腔癌における分子機構の一端を明らかにした基礎的研究で、学位に相応しいと評価された。

審査委員長

頭頸部感覚病態学担当教授

湯本英二

## 審査結果

学位申請者名：吉田 遼司

専攻分野： 顎口腔病態学

学位論文名：口腔扁平上皮癌における癌幹細胞関連分子 Nucleostemin, Notch1 の発現と機能解析  
(Investigation of the expression of cancer stem cell related molecules, Nucleostemin and Notch1, and their roles in oral squamous cell carcinoma)

指導教官名： 篠原 正徳 教授  
伊藤 隆明 教授

判定結果：

⓪

不可

不可の場合： 本学位論文名での再審査

可

不可

平成24年 2月 7日

審査委員長 頭頸部感覚病態学担当教授

嶋 本 英二

審査委員 脳神経外科学担当教授

倉 津 純一

審査委員 呼吸器外科学担当教授

鈴木 実

審査委員 損傷修復学担当講師

立石 智