

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏名	藤井良一
論文審査担当者	主査	耳鼻咽喉科学	小川 郁	
	病理学	坂元 亨 宇	外科学	北川 雄 光
	先端医科学	佐谷 秀 行		
学力確認担当者	岡野 栄之		審査委員長	坂元 亨宇
			試問日	平成27年 5月25日
(論文審査の要旨)				
論文題名：Restoration of E-cadherin expression by selective Cox-2 inhibition and the clinical relevance of the epithelial-to-mesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma (頭頸部扁平上皮癌細胞における選択的Cox-2阻害によるE-cadherin発現回復と上皮間葉移行の臨床的関連)				
<p>Cox-2 (Cyclooxygenase-2) は癌の発生や増殖、転移など癌の進行と大きく関わる。また、E-cadherinの発現低下は、EMT (epithelial-to-mesenchymal transition) の指標であり癌の浸潤能、転移能と相関する。本研究では、頭頸部扁平上皮癌細胞株に対し選択的Cox-2阻害を行うことによりE-cadherinの発現誘導が認められ、その効果は細胞のE-cadherinおよびCox-2のベースライン発現レベルによって異なることが示された。また、その機序としてE-cadherin転写因子であるSIP1、snail、twistの発現抑制を介していると考えられた。舌癌検体を用い臨床病理学的因子及び関連分子のmRNA発現を検討した結果、頸部リンパ節転移にはE-cadherinの発現低下が深く関与していることが示唆された。</p> <p>審査では、Cox-2阻害によるEMT抑制の機序について質問された。がん細胞ではCox-2によりPGE2 (Prostaglandin E2) が産生過剰な状態である。PGE2の作用にてE-cadherinの転写因子であるSIP1、snail、twistなどが亢進するが、その機序はあきらかにされておらず、TGF-βやNF-κB、Wntシグナルなどの関与が考えられると回答された。今回行ったassayで安定した実験系は何であるか問われた。mRNAレベルでもタンパクレベルでも比較的安定した結果が得られたと回答された。その安定したassayにおいてPGE2から転写因子までのシグナル経路を探るのが今後の課題として挙げられると審査委員からの指摘があった。Cox-2,E-cadherinの発現が臨床的にどのような違いがあるのかを問われた。Cox-2とEGFR (epidermal growth factor receptor) とのクロストークによりCox-2が高発現を維持している状態の細胞はE-cadherinの発現が減弱しEMTに傾いた細胞であり転移能の高い状態であると考えられると回答された。E-cadherinは遠隔転移での生着に関与しているかとの質問があった。転移巣でMETが起こりE-cadherinが再度増加する可能性はあるが、癌細胞が転移先で生着する機序としては癌細胞が血管壁を通過し血管外遊走するか、細かい血管に癌細胞が閉塞することで起こると考えられると回答があった。今回の検討で臨床組織検体において検討した分子の組織染色はおこなっているかとの質問があったが、転写因子などの染色は行っていないとの回答があった。組織検体でのmRNAはサンプリングによりばらつきがあるため、組織染色も併せて行うと実験の信頼性が向上するとの指摘がされた。</p> <p>以上のように、本研究は検討すべき課題を残しているものの、頭頸部扁平上皮癌細胞においてE-cadherinの発現とCox-2阻害における効果を観察した点において、非常に有意義な研究であったと評価された。</p>				