

主 論 文 要 旨

報告番号	甲 ㊦ 第	号	氏 名	藤 井 良 一
主 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)				
(内容の要旨) 癌の病態生理において、E-cadherinの発現低下を伴うEMT (epithelial-to-mesenchymal transition : 上皮間葉移行) が癌細胞の転移能を亢進し、またCox-2は癌化への寄与とE-cadherin発現との逆相関が示唆されている。そこで本研究では、頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) 細胞における選択的Cox-2阻害によるE-cadherinおよびその転写抑制因子の発現変化を評価するとともに、HNSCCの臨床病理学的因子とEMT関連分子発現との相関について検討した。 6種のHNSCC細胞 (HSC-2, HSC-3, HSC-4, SAS, KB, FaDu) のE-cadherinとCox-2のmRNA発現を定量し、E-cadherinとCox-2のベースライン発現レベルが対照的であったHSC-2とHSC-4を対象に選択的Cox-2阻害剤 (celecoxib, NS-398, SC-791) を作用させ、real-time PCRによりE-cadherinとその転写抑制因子 (SIP1, Snail, Twist) のmRNA発現の変化を定量した。また、タンパク質レベルでのE-cadherin発現の変化をフローサイトメトリー、免疫蛍光染色、Western blotにて評価した。その結果、選択的Cox-2阻害により、E-cadherin発現はその転写抑制因子の発現抑制を介してmRNAおよびタンパク質レベルで増強された。その増強効果は、HSC-2とHSC-4の比較において、E-cadherinのベースライン発現レベルがより低くCox-2のそれがより高いHSC-2の方が強かったことから、各分子のベースライン発現レベルに依存していると推察された。 次に、舌扁平上皮癌40症例の凍結標本を用いてCox-2, E-cadherin, SIP1, Snail, TwistのmRNA発現レベルと臨床病理学的因子との相関を検討した。正常粘膜組織も同時採取された20症例において、正常粘膜組織に比較して癌組織では有意にCox-2発現が高く、E-cadherin発現が低かった。40症例における頸部リンパ節転移をエンドポイントとした単変量解析では、Cox-2発現亢進 ($p=0.037$) とE-cadherin発現低下 ($p=0.020$)、進行したT分類 ($p=0.036$) が有意な相関を示した。ロジスティック回帰による多変量解析の結果、E-cadherin発現低下が頸部リンパ節転移の独立危険因子であった ($p=0.041$)。 これらの結果から、EMTに伴うE-cadherinの発現低下は舌扁平上皮癌の頸部リンパ節転移に密接に関与していると考えられ、また選択的Cox-2阻害剤投与はE-cadherinの発現を回復させることによりEMTの抑制を介してリンパ節転移抑制を含めた抗腫瘍効果を示す可能性が示唆された。				