

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	腫瘍制御科学領域 顎口腔腫瘍病態学教育研究分野 氏名 成田 紀彦
指導教授氏名	木村 博人
論文審査担当者	主 査 袴田 健一 副 査 福田 眞作 副 査 佐藤 温
<p>(論文題目) Production of growth-related oncogene protein-α in a human oral squamous cell carcinoma cell line stimulated with tumor necrosis factor-α: Role in tumor angiogenesis and tumor proliferation (培養ヒト口腔扁平上皮癌細胞における TNF-α 刺激依存的な GRO-α の誘導: GRO-α による血管新生作用と腫瘍増殖作用について)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>Growth-related oncogene protein-α (GRO-α)は、好中球遊走化や血管新生能などの多彩な生理機能を有し、口腔粘膜上皮においては TNF-α により誘導されると報告されている。一方、GRO-α の口腔扁平上皮癌における役割は不明である。そこで、本研究ではヒト口腔扁平上皮癌由来の 3 つの細胞株 (KOSC-2 細胞、HSC-3 細胞、CA9-22 細胞) を用いて、TNF-α 刺激による GRO-α の誘導を介した血管新生や腫瘍増殖について検討している。</p> <p>GRO-α mRNA の発現は、KOSC-2 細胞と HSC-3 細胞では TNF-α 刺激直後から認められ、特に KOSC-2 では発現が顕著だったのに対し、Ca9-22 細胞では誘導されなかった。GRO-α 蛋白産生も同様の結果を示したため、以下 KOSC-2 細胞を用いて検討を行った。KOSC-2 細胞の TNF-α 刺激による GRO-α mRNA 発現ならび GRO-α 蛋白産生は、TNF-α 濃度依存性に増加し、10ng/ml で最大の効果を示した。ヒト臍帯静脈内皮細胞の走化性は、TNF-α 処理 KOSC-2 細胞の馴化培養液で有意に増加し、VEGF ならびに r(h)GRO-α でも増加が観察された。また、馴化培養液の抗 GRO-α 中和抗体添加でも走化性上昇が確認された。Wound Assay においても同様に TNF-α 処理 KOSC-2 細胞馴化培養液ならびに GRO-α で走化性の増加が観察された。以上の結果から、TNF-α 処理 KOSC-2 細胞の馴化培養には GRO-α タンパク質が相当量含まれ、内皮細胞の遊走を増強すること、r(h)GRO-α も内皮細胞の遊走を増強することが明らかにされたと結論づけている。</p> <p>本研究は、口腔扁平上皮癌において、TNF-α 刺激で誘導される GRO-α を介した腫瘍細胞の遊走性増加機構の存在を明らかにした点で、新規性の高い論文である。さらに、TNF-α 処理 KOSC-2 細胞の馴化培養液に他の腫瘍増殖因子の存在を示唆するとともに、細胞株の違いで TNF-α 刺激で GRO-α が誘導されない系が存在する点を指摘するなど、新規の腫瘍進展機構研究にも道を拓くものである。以上の評価により、学位論文に値すると判断される。</p>	
公表雑誌等名	弘前医学に受理 (掲載予定)