

平成28年3月

横木智 学位論文審査要旨

主 査 久 郷 裕 之

副主査 領 家 和 男

同 汐 田 剛 史

主論文

Wnt/beta-catenin signal inhibitor HC-1 sensitizes oral squamous cell carcinoma cells to 5-fluorouracil through reduction of CD44-positive population

(Wnt/beta-cateninシグナル抑制化合物HC-1は、口腔扁平上皮癌細胞のCD44陽性細胞率を低下させ、5-fluorouracilに対する感受性を増強させる)

(著者：横木智、坪田智明、神吉けい太、安積遵哉、板場則子、岡博之、森本稔、領家和男、汐田剛史)

平成28年 Yonago Acta medica 掲載予定

参考論文

1. Sakoda complexにみられた正中唇顎口蓋裂の1例

(著者：土井理恵子、奈良井節、渡辺聡、横木智、小谷勇、領家和男)

平成25年 日本口腔外科学会雑誌 59巻 187頁～191頁

2. 小児の口咽頭および咽頭部穿通性外傷の3例

(著者：奈良井節、小谷勇、土井理恵子、横木智、小川修史、谷尾俊輔、井東朗子、領家和男)

平成25年 日本口腔顎顔面外傷 12巻 44頁～48頁

学 位 論 文 要 旨

Wnt/beta-catenin signal inhibitor HC-1 sensitizes oral squamous cell carcinoma cells to 5-fluorouracil through reduction of CD44-positive population

(Wnt/beta-cateninシグナル抑制化合物HC-1は、口腔扁平上皮癌細胞のCD44陽性細胞率を低下させ、5-fluorouracilに対する感受性を増強させる)

ヒト口腔扁平上皮癌は頻度の高い悪性腫瘍であり、その予後は治療技術の進歩にも関わらず、未だ満足すべきものではない。近年、治療抵抗性、転移、再発の原因として、癌幹細胞 (CSCs) の存在が注目されている。Wnt/beta-catenin経路はCSCsの増殖や分化に関わる重要な経路であると考えられており、この経路の抑制はCSCsを標的とした治療を効果的に推進できる可能性を有している。本研究では、ヒト口腔扁平上皮癌細胞に対して、新規に合成したWnt/beta-catenin経路抑制性低分子化合物HC-1の抗腫瘍効果についての検討を行った。

方 法

実験にはヒト口腔扁平上皮癌細胞株HSC2を用いた。新規に合成したWnt/beta-catenin経路抑制性低分子化合物であるHC-1、IC-2、PN3-13の3種を以下の実験で使用した。各化合物のWnt/beta-catenin経路の抑制性は、レポータープラスミドを導入したルシフェラーゼレポーターアッセイにより評価し、細胞増殖への影響はWSTアッセイにより検討した。各化合物のCSCsに対する影響は、フローサイトメトリーにより、抗CD44抗体を用いて評価した。アポトーシスは、アネキシン-V及びPI染色後、画像解析ソフトによりアポトーシス細胞を定量的に解析した。

結 果

ルシフェラーゼレポーターアッセイでは、3種の低分子化合物は濃度依存的にWnt/beta-catenin経路の抑制効果を示した。WSTアッセイでは、IC-2、PN3-13が濃度依存的に細胞増殖抑制効果を示したのに対し、HC-1は高濃度になるまで顕著な増殖抑制効果を示さなかった。フローサイトメトリーでは、IC-2、PN3-13はCD44陽性細胞率をわずかに減少させたのに対し、HC-1は顕著にCD44陽性細胞率を減少させた。細胞増殖に影響を与えない濃度のHC-1は、5-FUと併用により5-FU単独に比較し、低濃度でも有意な細胞増殖抑制効果を認めた。

アポトーシスアッセイでは、HC-1と5-FUの単独使用ではアポトーシスを認めなかったが、両者の併用ではアポトーシスが有意に誘導された。

考 察

ヒト口腔扁平上皮癌細胞株HSC2に対し、HC-1は細胞増殖に影響を与えない濃度で、Wnt/beta-catenin経路を抑制し、CD44陽性細胞率を減少させていることを明らかにした。すなわち、HC-1は癌幹細胞から非癌幹細胞への移行を促進している可能性が示唆された。また、HC-1は5-FUとの併用により、5-FU単独に比較し有意に高率のアポトーシスの誘導効果を示した。以上の結果から、Wnt/beta-catenin経路抑制性低分子化合物であるHC-1が、ヒト口腔扁平上皮癌の癌幹細胞を標的とする治療法として有用であると示唆された。

結 論

Wnt/beta-catenin経路抑制性低分子化合物HC-1は、癌幹細胞から非癌幹細胞への移行を促進し、5-FUとの併用によりアポトーシスの誘導を介して、ヒト口腔扁平上皮癌に対し有効な治療法となる可能性が示唆された。