

論文審査結果報告書

論文提出者氏名 茂山 幸代

学位論文題目：The novel I κ B kinase β inhibitor IMD-0560 prevents bone invasion by oral squamous cell carcinoma

（新規 NF- κ B 選択的阻害剤は口腔癌による顎骨浸潤を抑制する）

審査委員	（主査）教授	竹内 弘	印
	（副査）教授	富永 和宏	印
	（副査）教授	吉岡 泉	印

論文審査結果の要旨

頭頸部の悪性腫瘍は口腔扁平上皮癌（OSCC）が最も多く、その発生率は増加している。歯肉に発症した OSCC は顎骨に浸潤し、骨を含めた広範囲の切除や再建が必要となるため、顎骨浸潤は患者の QOL に多大な影響を与える。近年、OSCC で転写因子 NF- κ B が恒常的に活性化されることや OSCC の悪性度と NF- κ B の活性化が相関することが報告されている。また、OSCC が顎骨に浸潤する際には癌細胞自身ではなく、破骨細胞が積極的に骨を破壊する像が観察される。この破骨細胞分化にも NF- κ B が重要であることから、NF- κ B は OSCC による顎骨浸潤治療の分子標的になりうる。

申請者の多田幸代氏は、関節リウマチの治療薬として既に臨床試験が行われている NF- κ B の新規選択的阻害剤 IMD-0560 を用いて、OSCC による顎骨浸潤抑制の分子メカニズムを解明と、臨床応用への早期の展開を目指して本研究を行った。ヒト OSCC 由来細胞株 HSC2、Ca9-22 およびマウス扁平上皮癌由来細胞株 SCCVII 細胞を用いて NF- κ B 活性及び腫瘍浸潤に対する IMD-0560 の抑制効果を確認し、SCCVII 細胞によるマウス顎骨浸潤モデルを用いて IMD-0560 の顎骨浸潤抑制効果を検討した。

IMD-0560 はヒトおよびマウス OSCC 細胞株において、TNF α 刺激による I κ B α の分解と NF- κ B の核移行及び、NF- κ B の活性化を抑制した。さらに IMD-0560 は TNF α 刺激による OSCC 細胞の浸潤能の促進、マトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）-9 による基質分解及び MMP-9 mRNA の発現上昇を抑制した。次に、SCCVII 細胞をマウス下顎角部より接種し、その1週間後から IMD-0560（3,5 mg/kg）を週3回、3週間投与すると、腫瘍が縮小し、頬骨弓と下顎骨の破壊が抑制された。IMD-0560 非投与群では、骨破壊部に多数の破骨細胞が観察されたが、IMD-0560 投与群では破骨細胞は観察されなかった。また IMD-0560 は腫瘍細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導した。一方、SCCVII 細胞をマウス下顎角部より接種し、腫瘍が十分成長した2週間後から IMD-0560 を週3回、2週間投与しても、同様に腫瘍の縮小と、頬骨弓及び下顎骨の破壊が抑制された。後者のプロトコールにおいて IMD-0560 非投与群と、低用量投与群では、骨破壊部に多数の破骨細胞が観察されたが、IMD-0560 高用量投与群では破骨細胞は観察されなかった。また高用量 IMD-0560 は腫瘍細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導した。

これらの結果は、新規 NF- κ B の選択的阻害剤 IMD-0560 は、OSCC の顎骨浸潤を抑制するという治療効果を有することを示している。さらに、同化合物のプロドラッグについては炎症関連心臓血管疾患および関節リウマチの第1相臨床試験が終了しているため、今後ヒトの OSCC に対しても早期の臨床応用が期待できる点で極めて有意義であると考えられる。

本研究内容に関して、申請者の多田幸代氏に対し、主査と2名の副査から IMD-0560 を臨床応用する上で想定される問題点、腫瘍の縮小や顎骨浸潤抑制の効果を発揮する作用機序について得られた結果から考えられること等について質問したが、十分な考察と実験方法の詳細に至るまで概ね適切な回答を得た。総じて、審査委員会では本論文を学位論文として価値あるものと判断した。

