

論文要旨

氏名	茂山 幸代
論文の要旨 <p>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は顎骨に浸潤することが多く、治療法として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で恒常的に転写因子NF-κBが活性化されることやOSCCの悪性度とNF-κB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OSCC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-κBが重要であり、NF-κBはOSCCによる顎骨浸潤治療の分子標的になりうる。</p> <p>本研究では、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新規NF-κBの選択的阻害剤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し、臨床応用への早期の展開を目指すことを目的とした。そこで、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-κB活性と腫瘍浸潤に対するIMD-0560の抑制効果と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。</p> <p>IMD-0560はTNFα刺激によるヒトおよびマウスOSCC細胞株の、NF-κBの核移行とIκBαの分解を抑制し、NF-κBの活性化を抑制した。さらにIMD-0560はTNFα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の基質分解活性およびMMP-9 mRNAの発現上昇を抑制した。次に、マウス扁平上皮癌細胞株SCCVII細胞をマウス下顎角部より接種した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。さらに、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、頬骨弓と下顎骨の破壊の抑制が観察された。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。</p> <p>以上より、新規NF-κBの選択的阻害剤IMD-0560は、OSCCの顎骨浸潤の治療に対する抑制効果を示した。また、この化合物のプロドラッグ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。</p>	

