

氏名 中里 隆之
学位 博士 (歯学)
学位記番号 新大院博 (歯) 第 32 号
学位授与の日付 平成 17 年 3 月 23 日
学位授与の要件 学位規則第 3 条第 3 項該当

なかざと たかゆき

博士論文名
Expression level of vascular endothelial growth Factor -C and -A in cultured human oral squamous cell carcinoma correlates with respectively lymphatic metastasis and angiogenesis when transplanted into nude mouse oral cavity

論文審査委員 主査 教授 齊藤 力
副査 教授 朔 敬
教授 高木 律男

博士論文の要旨

固形がんがある一定以上より大きくなるためには、がん細胞に栄養や酸素を供給するための血管が新しくできてくること (血管新生) が必要である。腫瘍血管新生およびがんの増殖・転移にかかわる重要な因子に血管内皮増殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF) がある。VEGF は基底膜分解酵素の発現、血管内皮細胞の生存、遊走、増殖、管腔形成といった腫瘍血管新生の殆どの段階に関与している。VEGFs は様々な臓器がん (脳、肺、乳房、食道、胃、大腸、卵巣など) の予後因子として報告されているが口腔がんにおける VEGFs の発現についてはいまだ不明な点が多い。本研究では口腔扁平上皮がん細胞株および正常口腔扁平上皮細胞における VEGFs mRNA (VEGF-A, -B, -C, -D mRNA) の発現をリアルタイム定量 RT-PCR 法を用いて定量、さらにそのがん細胞をヌードマウスの舌へ移植して VEGFs mRNA の発現とリンパ節転移、遠隔転移 (肺転移) および腫瘍内微小血管密度 (MVD) との関連性について検討している。

実験には口腔扁平上皮がん細胞株 HSC-2, HSC-3, HSC-4, OSC-19 および正常口腔扁平上皮細胞を用い、各細胞とも 70-100% の細胞密度に到達した時点で total RNA を抽出し、ランダムプライマーと逆転写酵素を用いて cDNA を合成した。VEGFs mRNA の発現はリアルタイム定量 RT-PCR 法により定量した。さらに、これら 4 種類の口腔扁平上皮がん細胞をヌードマウスの舌へ移植し、移植後 21 日目に舌、頸部リンパ節、肺を摘出した。リンパ節転移、遠隔転移 (肺転移) および MVD について検索を行い、VEGFs mRNA の発現との関連性について統計学的に検討した。

検討したすべての口腔扁平上皮がん細胞株ならびに正常口腔扁平上皮細胞において VEGFs mRNA の発現が確認できた。HSC-2 および OSC-19 における VEGF-A, VEGF-C の発現量は

VEGF-B, VEGF-D の発現量に比べて有意に高く ($p = 0.000$)、また HSC-2 および OSC-19 における VEGF-A, VEGF-C の発現量は HSC-3 および HSC-4 と比べて高かった。各細胞とも VEGFs の発現量は、VEGF-C > VEGF-A > VEGF-B > VEGF-D の順であった。HSC-2 および OSC-19 における MVD とリンパ節転移の発現率は、HSC-3 と HSC-4 に比べて有意に高かった ($p=0.000$ および $p=0.007$)。肺転移は今回検索したすべてのマウスに認められなかった。

審査結果の要旨

本研究では、VEGF-A および VEGF-C mRNA の発現が高値を示した細胞株において MVD ならびにリンパ節転移が高い結果であった。VEGF-A は血管新生因子であること、VEGF-C はリンパ管新生因子でありリンパ節転移は腫瘍のリンパ管侵襲により引き起こされることを考えると、VEGF-A の発現が MVD の増加に影響し VEGF-C の発現がリンパ節転移に影響したものと考えられた。また *in vitro* と *in vivo* の結果に関連性がみられたことから、腫瘍組織における VEGF-A および VEGF-C の発現は腫瘍細胞の性格を反映するものと考えられた。腫瘍組織における VEGF-A および VEGF-C 発現は、リンパ節転移や予後を予測する有用な情報になりうると考えられた。今後はヒト口腔がんにおける VEGFs の発現および機能を検索してそれを標的とした血管およびリンパ管新生阻害による抗転移療法が可能となることも予想される。

本論文は口腔がんの VEGF-A および VEGF-C 発現がリンパ節転移の予測因子として重要であり口腔がん治療を行う上で考慮すべき因子であることを明らかにした点にその価値を認める。