

《女性研究者等研究支援成果報告 概要・要旨》

<課題名>

口腔扁平上皮癌における腫瘍間質阻害薬の浸潤・転移抑制効果

<代表者所属・職名・氏名>

附属病院 歯科口腔外科・助教・野口夏代

<研究成果要旨>

われわれはこれまでの研究で、癌の浸潤能は癌細胞自身の悪性度だけではなく、癌間質が重要な役割を果たしていることを報告してきた。そこで本研究では、口腔扁平上皮癌をマウスに正所性移植する浸潤・転移モデルを用いて、現在臨床で使用されている線維芽細胞増殖抑制剤（ピルフェニドン）と主に FGF レセプターを阻害する分子標的治療薬（ニンテダニブ）を使用し、腫瘍と間質ならびにリンパ節転移に対する効果を検討した。

高浸潤性のヒト口腔扁平上皮癌細胞株の OSC-19 細胞（浸潤様式 4C 型）を舌に移植し、翌日よりヌードマウスの腹腔内に溶解液にて調整したピルフェニドンとニンテダニブを連日 15 日間投与した。対照群（投与なし）、ピルフェニドン投与群、ニンテダニブ投与群、ピルフェニドンとニンテダニブの併用投与群に分け、腫瘍の増殖に対する効果、癌細胞の浸潤に対する効果、間質の線維芽細胞に対する効果、所属リンパ節転移に対する効果についてそれぞれ検討した。なお、移植腫瘍の体積は腫瘍部のサイズを測定し、予想される体積量を計算式で算出し、その平均値を比較検討した。

その結果、増殖抑制効果は対照群の移植腫瘍の体積の平均値に比較して、ピルフェニドン投与群ではその 68.3%、ニンテダニブ投与群では 8.9%、併用投与群では 19.6%になっており、明らかな腫瘍縮小効果が認められた。

移植腫瘍の組織切片を作成し HE 染色で病理組織像を比較したが、各群の病理組織像に差は見られなかった。また、アザン染色でも各群間での膠原線維の量や分布を検討したが、差は見られなかった。

間質の線維芽細胞については免疫組織化学的に検索した。がん浸潤を促進させる cancer associated fibroblasts (CAF) のマーカーである α -SMA 抗体を用いて免疫組織化学染色を行なったところ、対照群で腫瘍間質に強く発現していたが、各投与群ではやや減弱が見られた。したがって、癌間質の CAF の量が薬剤を投与した群で減少していることが明らかになった。

頸部リンパ節転移については、対照群の転移率 80%、ピルフェニドン投与群の転移率 80%、ニンテダニブ投与群の転移率 40%、併用投与群の転移率 25%で、併用投与群でリンパ節転移が抑制されていた。

以上結果から、移植腫瘍の体積はニンテダニブ投与群で顕著に減少がみられたが、移植腫瘍の病理組織像では各群間で差は見られなかった。また移植腫瘍のアザン染色でも各群間に差はみられなかった。転移リンパ節の病理像には差はなかったが、リンパ節転移率は併用投与群で顕著に低くなっていた。したがって、本研究から癌間質の線維芽細胞の阻害薬を投与することで、癌細胞の増殖抑制効果とリンパ節転移抑制効果が認められることが明らかになった。