

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	前田（荒木） 華子
論文担当者	主査 都築 建三
	副査 廣田 誠一
	副査 垣淵 正男
学位論文名	Establishment of an Oral Squamous Cell Carcinoma Cell Line
	Expressing Vascular Endothelial Growth Factor A and its Two Receptors
	(VEGF-A とその2つの受容体を発現する口腔扁平上皮癌細胞株の樹立)
論文審査の結果の要旨	
<p>口腔癌の90%以上は扁平上皮癌（SCC）であり，生存率はリンパ節転移や遠隔転移の有無に依存し，転移の病態解明が課題となっている．近年，肺癌などで癌の発生と進行癌における血管新生とリンパ管新生を誘導する癌細胞由来の血管内皮細胞増殖因子（VEGF-A）と受容体（VEGFR-1・VEGFR-2）の関与が示されている．そこで，学位申請者はVEGF-A・VEGFR-1・VEGFR-2を同時に発現する上顎歯肉癌からの扁平上皮癌培養細胞株（HCM-SqCC010）を樹立し，VEGF-Aが及ぼす腫瘍細胞への影響について検討した．</p> <p>樹立したHCM-SqCC010は，RT-PCRでVEGFAと受容体（VEGFR1, VEGFR2）発現を認めた．HCM-SqCC010において，VEGF-A存在下でVEGFR1・VEGFR2発現が増加し，抗VEGFR-1抗体・抗体・抗EGFR-2抗体存在下でVEGF-A発現が低下した．HCM-SqCC010に抗VEGF-A抗体存在下で培養しても細胞増殖は抑制されなかったが，抗VEGFR-1抗体・抗VEGFR-2抗体存在下では細胞増殖が抑制された．さらに，選択的VEGFR-1キナーゼ阻害薬と比較し，選択的VEGFR-2キナーゼ阻害薬は容量依存性に増殖をより強く抑制し，HCM-SqCC010におけるVEGF-AはVEGFR-2キナーゼ活性に依存することが示唆された．さらに，HCM-SqCC010の腫瘍微小環境におけるpre-metastatic niche形成に関与するエクソソームを確認し，その中にVEGF-A遺伝子発現が確認された．以上の結果から，HCM-SqCC010においてVEGF-Aはパラクラインとして細胞外に放出されるだけでなく，細胞膜に存在するVEGFR-1・VEGFR-2をオートクライン，細胞内結合で増殖を活性化すると考察した．</p> <p>学位申請者が本研究で示した細胞株HCM-SqCC010の樹立による成果は，頭頸部癌のリンパ節転移の病態解明につながるものであり，学位授与に値すると評価した．</p>	