様式　1

<table>
<tr><td colspan="2">論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨 お よ び 担 当 者</td></tr>
<tr><td>学 位 申 請 者</td><td>大前　尭之</td></tr>
<tr><td rowspan="3">論 文 担 当 者</td><td>主　査　　都築　建三</td></tr>
<tr><td>副　査　　垣淵　正男</td></tr>
<tr><td>副　査　　大村谷　昌樹</td></tr>
<tr><td>学 位 論 文 名</td><td>Mechanism of Tumor Budding in Patient-Derived Metachronous Oral Primary Squamous Cell Carcinoma Cell Lines
（同一患者由来の口腔異時性癌培養細胞株における Tumor Budding 形成メカニズム）</td></tr>
</table>

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

腫瘍簇出（Tumor budding, TB）は病理組織学的に腫瘍浸潤最先端部の間質内における最大 5 個の腫瘍細胞塊のことで、TB は口腔扁平上皮癌（OSCC）の予後を左右する頸部リンパ節転移の予測因子と考えられている。しかし TB の発現機序は未だ不明であり、OSCC の新たな治療戦略として TB 発現メカニズムを探求する必要があった。申請者は、同一患者に生じた TB 発現に差がある異時性 OSCC から 2 つの OSCC 培養細胞株 [TB(-)歯肉癌：HCM-SqCC020;020、TB(+)舌癌：HCM-SqCC020G;020G] を樹立した。本研究は、この 2 つの細胞株について異時性発癌における遺伝学的背景および腫瘍微小環境と TB 発現メカニズムとして、部分的上皮間葉転換（partial EMT, p-EMT）が関与することを示した。

OSCC 培養細胞株 020 と 020G が、STR 解析にて同一患者由来であることを実証した。エクソーム解析から、020 と 020G は異なる TP53 変異を有しており、020G は OSCC で高い変異率を示す CDKN2A と FAT1 変異を認め、遺伝学的にも 2 つの細胞株は de novo であることが示された。浸潤最先端部におけるパラフィン包埋切片を用いた免疫組織化学染色では、TGF-β は腫瘍細胞と間質に発現し、p-EMT マーカーである LAMC2 は腫瘍細胞で発現し、後発舌癌では TB 細胞と間質と接する細胞に強陽性を示した。EMT 誘導因子として知られる TGF-β 添加により、細胞形態が紡錘形への変化を示し、遊走能と浸潤能はいずれも増加した。これは 020G の方が顕著であった。TGF-β の作用で、ZEB、Snail2、Twist などの EMT-TFs と MMP-9、MT1-MMP などのゼラチナーゼ群が増加し、p-EMT 誘導が観察され、その発現強度に差を認めた。

本研究の成果は、同一患者から樹立した細胞株が、異なる遺伝子変異と分子生物学的特性、遊走能、浸潤能を示し、p-EMT マーカーの発現強度に差を有することが示され、TB と p-EMT の病態のメカニズム解明につながる成果であり、学位論文に値するものと評価した。