

論文内容の要旨

論文提出者	太田 信敬
論文題目	<i>In vitro and in vivo</i> expression of aldehyde dehydrogenase 1 in oral squamous cell carcinoma
<p>Aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1)は、様々な悪性腫瘍における有用なcancer-initiating cells (CIC)マーカーとして認識されている。しかしながら、口腔扁平上皮癌 (OSCC) におけるALDH1発現の臨床的意義および抗癌剤抵抗性への関与などについて不明な点が多い。そこで、本研究では1) OSCC手術材料標本でのALDH1発現と臨床・組織学的程度分類との比較検討および2) <i>in vitro</i>細胞実験を用いて、ALDH1活性および発現による抗癌剤抵抗性OSCC細胞が保持するCIC特性の検索を行った</p> <p>臨床病理学的検索には、2005年から2010年のOSCC手術材料90症例を用いた。パラフィン切片を作製し、ポリマー法を応用して抗ALDH1抗体の免疫染色を行った。染色結果を、臨床的分類 (TNMおよびStage分類) および浸潤様式分類 (YK分類) と比較検討した。また、<i>in vitro</i>における抗癌剤刺激実験には、ヒトOSCC細胞株 (HSC-3) を使用した。HSC-3細胞にcisplatin (Cis; 100mM~0.1mM) を72時間投与し、生存細胞(CiSCs)を実験に用いた。また、非刺激細胞(PTCs) をコントロールとした。これらの細胞に対して、1) 細胞免疫染色(ICC)、2) Aldefluor assay、3) Western blotting (WB)、4) Invasion assay、5) cancer sphere形成能を検索した。</p> <p>ALDH1免疫染色による臨床病理学的検索では、腫瘍細胞でのALDH1発現性とTMN分類およびStage分類に統計的相関性はみられなかった。しかしながら、局所再発とALDH1発現性には有意な相関性が認められた。<i>in vitro</i>細胞実験では、CiSCs群でのALDH1陽性率がPTCsに比較していることがFACS検索により明らかとなった。すなわち、同細胞群にはCICが多く含まれていると考えられた。さらに、CiSCsではABCトランスポーター・ファミリーのABCG2発現が亢進することが、WB法で認められた。この結果は、同細胞群が抗癌剤を排出する機能を有する可能性が示唆された。CiSCs群は、Matrigel invasion assayにおいて、PTCs群と比較して、有意に浸潤能が亢進することが明らかとなった。また、CICの特性の一つである自己複製能を検索するcancer sphere 形成試験においても、CiSCs群はsphere形成能の亢進が認められた。これらの結果から、CiSCsを構成する細胞群にはCICマーカーであるALDH1を発現する細胞が豊富に含有され、これらの細胞はCICの特性を発現することが明らかとなった。</p> <p>OSCCにおいてALDH1は、局所再発の病理組織学的マーカーで有用であると考えられた。また、ALDH1陽性細胞はOSCC細胞群の中で、抗癌剤抵抗性、浸潤性および自己複製能などのCIC特性に関与している可能性が示唆された</p>	