

氏名(本籍) 南部 俊之(埼玉県)  
学位の種類 博士(歯学)  
学位記番号 甲 第308号  
学位授与日 2014年3月22日  
学位授与の要件 博士の学位論文提出者(学位規程第11条第1項該当者)  
学位論文題目 CD44陽性ヒト口腔扁平上皮癌細胞株 HSC-2 の細胞増殖に対する SN-38 と分子標的薬との併用効果  
論文審査委員 (主査)教授 嶋田 淳  
(副査)教授 坂上 宏  
(副査)教授 大森 喜弘  
(副査)教授 藤澤 政紀

### 論文内容の要旨

近年のがん研究において、がん幹細胞(Cancer Stem Cells: CSCs)が注目されている。腫瘍組織内にはがん幹細胞と非がん幹細胞が混在していると考えられ、がん幹細胞は「腫瘍内に存在し、自己複製能と腫瘍組織を構成するさまざまな系統の癌細胞を生み出す能力を併せもつ細胞」と定義されている。また、がん幹細胞は放射線や抗癌剤に対する治療抵抗性を保有することから、腫瘍の悪性度と関連し、再発や転移との相関を示すことが分かってきている。一方、頭頸部扁平上皮癌においては CD44, Aldehyde dehydrogenase, CD133 などががん幹細胞のマーカーであると考えられてきているが、ヒト口腔扁平上皮癌におけるがん幹細胞に対する効果的な治療法が確立されていない。そこで我々は、ヒト口腔扁平上皮癌のがん幹細胞の特徴を解明し、がん幹細胞を標的とする効果的な化学療法を探索した。

頭頸部扁平上皮癌におけるがん幹細胞のマーカーである CD44 は全てのヒト口腔扁平上皮癌細胞株で発現しており、その CD44 陽性分画の細胞は幹細胞マーカーである Nanog, SOX-2 を強力に発現していた。また HSC-2 の母集団より CD44 陽性細胞の方が移行能を有意に保持し、がん幹細胞の特徴を有することを確認した。さらに CD44 陽性細胞に対する様々な化学療法剤の感受性を検討した結果、gefitinib, elrotinib, lapatinib, SN-38 の各々の単独投与よりも、gefitinib と SN-38 との併用、elrotinib と SN-38 の併用、elrotinib と SN-38 の併用投与で、低濃度にてヒト口腔扁平上皮癌細胞の増殖抑制効果が認められ、同時に CD44 発現を減弱させ、さらにはアポトーシスが誘導される効果が認められた。

これらの結果から、これらの併用化学療法がヒト口腔扁平上皮癌におけるがん幹細胞の自己増殖や未分化能を標的とする新たな可能性が示唆された。

### 論文審査および試験結果の要旨

本研究は、口腔扁平上皮癌細胞(HSC-2)に対して、SN-38, gefitinib, erlotinib, lapatinib の単独投与と比べ、SN-38/gefitinib, SN-38/erlotinib, SN-38/lapatinib の併用投与が有効であるのか検討することを目的とした。SN-38 と gefitinib が CD44 発現を減弱し、アポトーシスを誘導することが示された。gefitinib 単独投与より SN-38/gefitinib の併用投与によりが有用である可能性が示唆された。従って、申請者 南部 俊之の本論文は、博士(歯学)の学位論文に値するものであると判断された。明海大学大学院歯学研究科歯学専攻 南部 俊之に対する最終試験は、2013年12月25日、主査 嶋田 淳教授、副査 坂上 宏教授、大森 喜弘教授、藤澤 政紀教授の4名により行われ、論文審査ならびに専攻学術に関し、口頭試問をもって実施し、合格と認められた。また、南部 俊之の語学試験は、大学院入学試験の外国語試験の結果をもって合格とした。