

Deregulated matriptase activity in oral squamous cell carcinoma promotes the infiltration of cancer-associated fibroblasts by paracrine activation of protease-activated receptor 2

学位名	博士(医学)
学位授与機関	宮崎大学
学位授与番号	17601甲第50号
URL	http://hdl.handle.net/10458/6185

学位論文審査結果の要旨

博士課程 ①・乙	第 50 号	氏 名	金丸 愛
審 査 委 員		主 査 氏 名	浅田 祐士郎
		副 査 氏 名	山口 良二
		副 査 氏 名	山下 善弘
[論文題名]			
<p>口腔扁平上皮癌における matriptase 活性制御の破綻は、線維芽細胞 protease-activated receptor 2 のパラクリン活性化を介し、癌随伴線維芽細胞を増加させる</p> <p>Deregulated matriptase activity in oral squamous cell carcinoma promotes the infiltration of cancer-associated fibroblasts by paracrine activation of protease-activated receptor 2.</p> <p style="text-align: right;"><i>Int J Cancer. 2017 ; 140 : 130-141.</i></p>			
[要 旨]			
<p>癌組織にみられる癌随伴線維芽細胞 (CAF) は癌の悪性形質に関与することが知られている。また申請者らはこれまでに口腔扁平上皮癌 (OSCC) の浸潤先端部では hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 (HAI-1) の発現低下と CAF の増加を報告してきた。HAI-1 は分泌型セリンプロテアーゼに加え、細胞膜結合型トリプシン様プロテアーゼの活性も制御している。細胞膜結合型トリプシン様プロテアーゼの一つである matriptase は、protease-activated receptor 2 (PAR2), pro-urokinase, pro-HGF などを活性化することから、癌の進展における意義が強調されてきた。</p> <p>本研究では、OSCC と線維芽細胞の細胞株を用いて、OSCC の進展における CAF の増加とその分子機序について、線維芽細胞 PAR2 に着目して検討した。また CAF における PAR2 発現と臨床病理学的因子、予後との相関について、切除 OSCC 病理標本を用いて検証した。</p> <p>その結果、①OSCC では HAI-1 機能不全に伴う OSCC 細胞周囲の matriptase 活性亢進が、線維芽細胞 PAR2 活性化を介して CAF の動員に関与すること、②病理組織学的に OSCC の強い浸潤を示す症例では、PAR2 陽性 CAF が有意に増加しており、これが患者の術後無病生存率と負の相関を示すことを明らかにした。</p> <p>これらの結果は、OSCC の浸潤機序における新たな分子機序を示すもので、学位論文に値するものと判定した。</p>			