

口腔癌間質による実質の生物学的性格制御について

高島清文、Shan Qiusheng、大森悠加、河合穂高、May Wathone Oo、中野敬介、長塚 仁

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 口腔病理学分野

Introduction

腫瘍組織は腫瘍実質と腫瘍間質の相互作用が働いているとされているが、**腫瘍実質が腫瘍間質を従属的に制御している報告が大半**であり、**腫瘍間質が腫瘍実質に与える影響について十分に検討されていない**。

一方、口腔扁平上皮癌には上皮結合組織へ浸潤する内向性癌や上皮結合組織への浸潤に乏しい外向性増殖を示す癌などの臨床的な亜型が存在し、予後が異なる。

そこで今回我々は、異なる亜型から採取した腫瘍間質を用いて、**腫瘍実質の増殖能や浸潤能等の生物学的性格に腫瘍間質が及ぼす影響について検討**を行った。

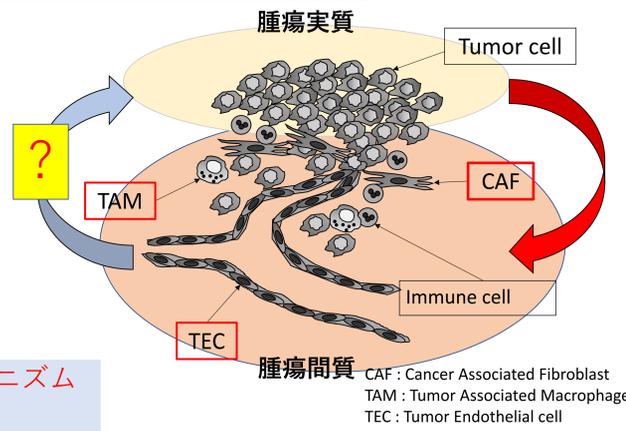
Background

～臨床上の疑問～

- 表在に局限した前癌病変及び癌の病変部を上皮組織のみ除去しても、上皮には病変は存在しないにもかかわらず再発を見ることがある。
- 口腔癌再建時の皮膚皮弁に発生する癌がある。

遺伝子変異蓄積によらない癌化誘導メカニズムと考えられる臨床事例がある

腫瘍間質が腫瘍細胞に働きかけ、腫瘍の生物学的性格を制御している可能性はあるのではないか？



Materials and Methods

研究概要

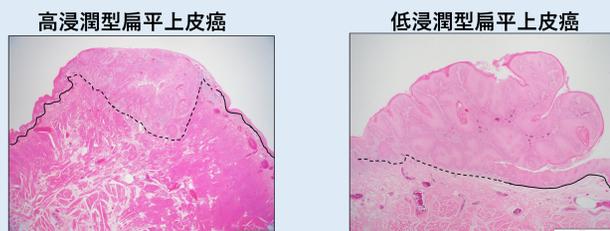
ヒト口腔扁平上皮癌細胞株 (HSC-2)

腫瘍間質と腫瘍細胞を共培養し、**腫瘍の生物学的性格の変化**について検討した。

- In Vitro**
- 増殖 (MTS assay)
 - 増殖 (Ki-67)
 - Invasion assay
 - 形態観察
- In Vivo**
- 形態観察
 - 増殖 (Ki-67)
 - TRAP染色

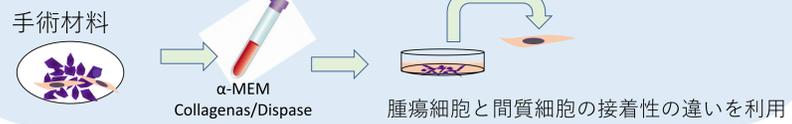
※腫瘍間質のコントロールとしてヒト皮膚線維芽細胞 (HDF) を用いた。

腫瘍間質の樹立

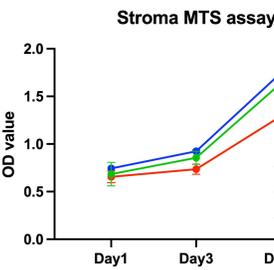
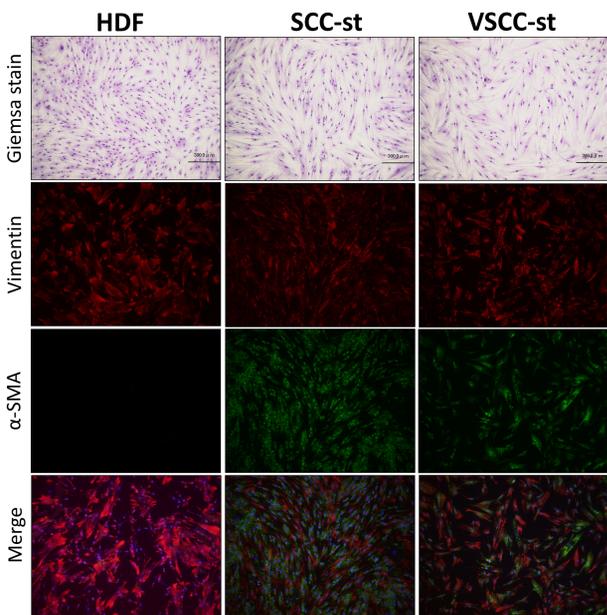


実際に手術材料を採取した症例の組織像

高浸潤型癌から採取した腫瘍間質: SCC-st
低浸潤型癌から採取した腫瘍間質: VSCC-st



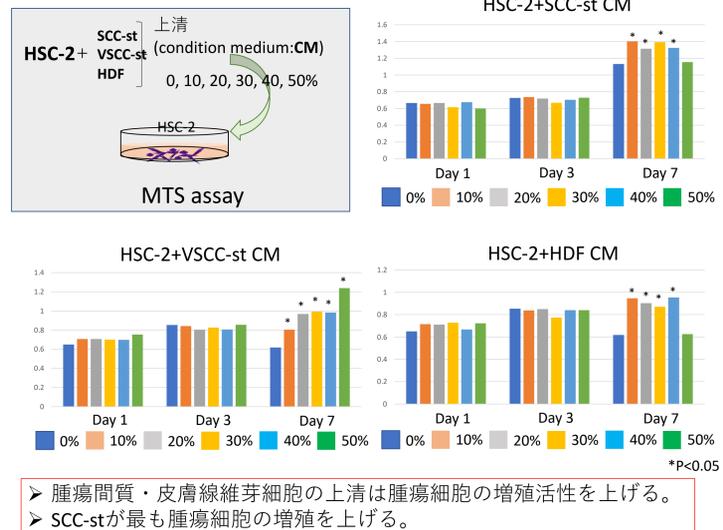
Results① 各種間質の性格



- 形態的には全て紡錘形をしているが、腫瘍間質はHDFよりもやや大型である。
- 各種間質の増殖活性は、HDF, SCC-ST, VSCC-STの順に高い。有意差はない。
- SCC-ST, VSCC-STともにすべての細胞においてVimentin陽性であり、間葉系細胞である。
- SCC-ST, VSCC-STともに一部でα-SMA陽性を示し、myofibroblastやCAFを含んでいる可能性がある。

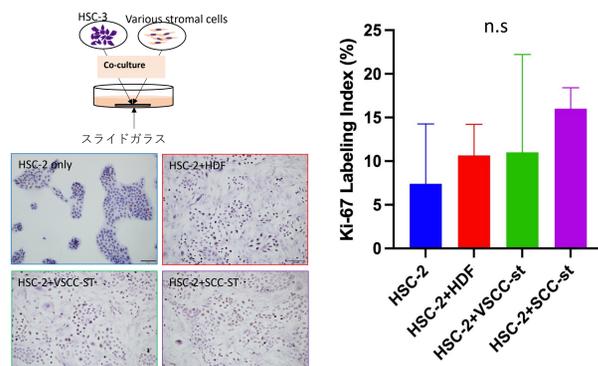
Results②-1 腫瘍間質が腫瘍細胞の増殖に与える影響

～MTS assay～



Results②-2 腫瘍間質が腫瘍細胞の増殖に与える影響

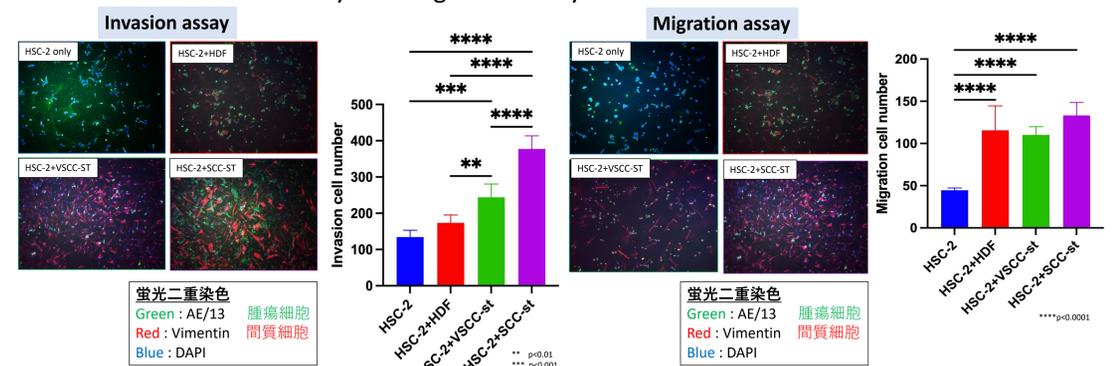
～In Vitro : 2D co-culture Ki-67～



- 腫瘍間質を加えると、腫瘍細胞の増殖活性は増加する。
- 高浸潤型癌間質が腫瘍細胞の増殖活性を最も上げる。

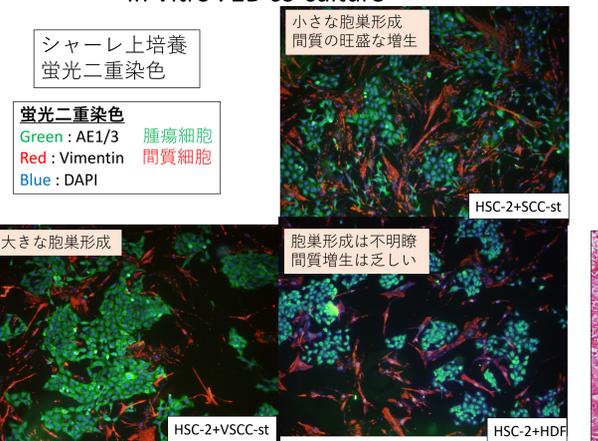
Results③ 腫瘍間質が腫瘍細胞の浸潤能・遊走能に与える影響

～In Vitro : Invasion assay and Migration assay～



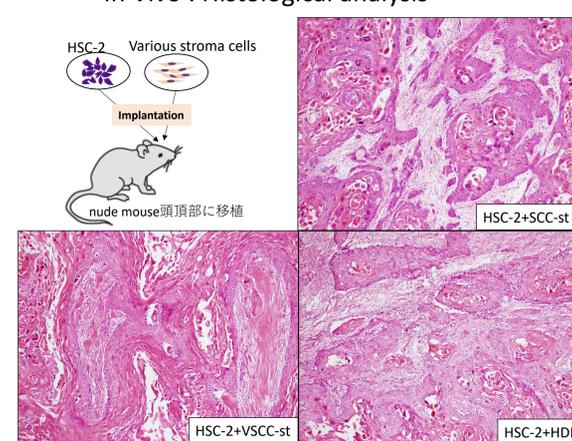
Results④ 腫瘍間質が腫瘍細胞の形態に与える影響

～In Vitro : 2D co-culture～



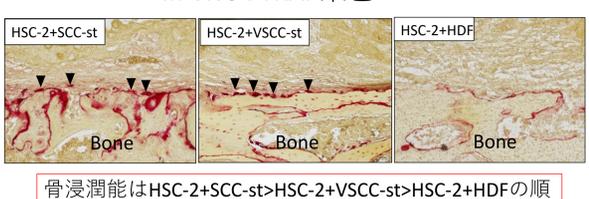
Results⑤ 腫瘍間質が腫瘍細胞の形態に与える影響

～In Vivo : Histological analysis～



Results⑦ 腫瘍間質が腫瘍細胞の浸潤に与える影響

～In Vivo : TRAP染色～



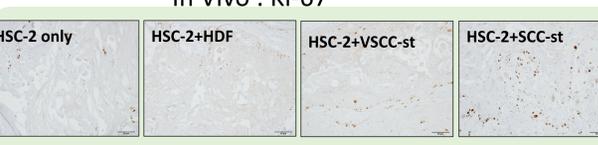
Discussion

腫瘍細胞の生物学的性質の調整
増殖活性
形態制御
浸潤能
腫瘍間質

➢ 腫瘍間質により腫瘍細胞の自律性、無秩序性が調整される可能性がある。
これまでの腫瘍の概念は再考の余地がある。
➢ 腫瘍切除時の外科的安全マージンの設定は**腫瘍細胞により感作された腫瘍間質を含めた範囲が必要の可能性**がある。

Results⑥ 腫瘍間質が腫瘍細胞の増殖に与える影響

～In Vivo : Ki-67～



- 間質共培養群が腫瘍単独群より腫瘍細胞の増殖が高い。
- 高浸潤型腫瘍間質共培養群の腫瘍細胞の増殖活性が最も高い。