

氏 名	福嶋 輝保
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	歯 学
学位授与番号	博甲第7443号
学位授与の日付	令和 8年 3月 25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	口腔扁平上皮癌における Neurokinin 3 Receptor の機能的役割と Fezolinetant の抗腫瘍効果の検討
論文審査委員	長塚 仁 教授 岡元 邦彰 教授 寺町 順平 准教授

学位論文内容の要旨

【緒言】

口腔扁平上皮癌（OSCC）は顎口腔領域に生じる代表的な悪性腫瘍であり，新規罹患数は世界的に増加傾向にある．OSCC に対して用いられる分子標的薬は上皮成長因子受容体（EGFR）を標的とするセツキシマブしか選択肢がない．そこで我々は，OSCC の微小環境に関する研究を進める中で，タキキニンファミリーに属する神経ペプチドの一つである Neurokinin B (NKB)と，それに高い親和性を示す Neurokinin 3 receptor (NK-3R)に着目した．先行研究において，OSCC 患者の腫瘍組織中に NK-3R の発現上昇を認め，OSCC 細胞株である HSC2 に NKB を添加することで，NK-3R 遺伝子の発現増強および PI3K/Akt/mTOR 経路の活性化を介して細胞の増殖や走化，浸潤能が亢進することを見出した．本研究では，複数の OSCC 細胞株に NKB を添加して各種腫瘍細胞の NKB 反応性の違いを検討するとともに，NK-3R アンタゴニストである Fezolinetant を用いて腫瘍進行に対する抑制効果を評価した．さらに，腫瘍細胞における NK-3R 発現の有無が病態や予後に及ぼす影響を検討した．

【材料ならびに方法】

ヒト OSCC 細胞株（HSC3, SAS, Ca9-22, HSC3-M3, OSC-19）を用いて，NKB 刺激による増殖能・遊走能・浸潤能の評価を行った．加えて，Fezolinetant の投与により各能力がどのように変化するかを確認するため，HSC2, HSC3, HSC3-M3 を用いて，NKB と Fezolinetant を併用添加して同様の評価を行った．また，HSC3-M3 を用いてタンパク回収を行い，シグナル伝達の変化について解析した．同様に，NKB と Fezolinetant の併用刺激群についても解析を行った．次に，免疫組織化学染色を行い，NK-3R の発現と予後との関連を評価した．対象は，2014 年 4 月 1 日から 2022 年 3 月 31 日の 8 年間に岡山大学病院を受診し，舌，下顎歯肉，上顎歯肉，頬粘膜，口底または口蓋の OSCC と診断され，外科的切除を受けた 60 歳以上の症例のうち男性 35 例，女性 31 例の計 66 例を対象とした．

【結果】

1. NKB はヒト OSCC 細胞株の増殖・遊走・浸潤能を促進した

全てのヒト OSCC 細胞株において，NKB は濃度依存的に増殖能，遊走能，浸潤能を上昇させた．特に HSC3, HSC3-M3 では，いずれの能力も有意に上昇した．

2. Fezolinetant は NKB によるヒト OSCC 細胞株の機能亢進を抑制した

全てのヒト OSCC 細胞株において，Fezolinetant は濃度依存的に NKB による増殖能，遊走能，浸潤能の上昇を抑制した．特に遊走能および浸潤能の上昇は有意に抑制された．

3. NKB は PI3K/Akt/mTOR シグナル伝達経路を活性化し，Fezolinetant はその伝達経路を抑制する

NKB で HSC3-M3 を刺激したところ，Akt および mTOR のリン酸化が増強した．一方 NKB と Fezolinetant を併用した場合，Akt および mTOR のリン酸化が抑制された．

4. NK-3R の発現量は頸部リンパ節の節外浸潤と密接に関連する

NK-3R 陽性群 (n = 23) と陰性群 (n = 43) の 2 群に分け単変量解析を行った結果、NK-3R 陽性群は陰性群と比較して以下の特徴を示した。

①女性が多い。②腫瘍最大径が大きい。③N 分類が大きい。④Stage が進行している。⑤頸部リンパ節節外浸潤率が高い。⑥1 年 OS が有意に低下している。

【考察】

本研究ではヒト OSCC 細胞株を用いて NKB および Fezolinetant の影響を検討した。各細胞株によって NKB による各能力の上昇および Fezolinetant による抑制が異なる結果となり、各細胞株によって NK-3R の発現量やシグナル伝達経路の活性化状態に差異がある可能性や、タキキニン受容体間のクロストークが関与している可能性が示された。病理組織学的に NK-3R 発現が腫瘍の進行度と密接に関連し、進行癌ほどその発現が強くなることが示唆された。NKB は Akt, mTOR のリン酸化を促進し、Fezolinetant はそれらを抑制することが明らかとなった。これは NKB-NK-3R 系が PI3K/Akt/mTOR シグナル伝達経路を活性化することで腫瘍微小環境における腫瘍細胞の生存や代謝、転移等が亢進し、一方で Fezolinetant が NK-3R を阻害することで、腫瘍細胞の各能力を抑制することを示している。将来的には NK-3R を標的とした新規のがん化学療法の開発が、OSCC に対する有望な分子標的治療薬の一つとなり、局所進行例や再発・転移例に対する新たな治療選択肢となり OSCC 全体の治療成績や予後の向上に寄与することが期待される。

論文審査結果の要旨

【緒言】口腔扁平上皮癌（oral squamous cell carcinoma : OSCC）は顎口腔領域に発生する代表的な悪性腫瘍であり、新規罹患者数は世界的に増加傾向にある。本研究では、タキキニンファミリーに属する神経ペプチドの一つである Neurokinin B (NKB)と、それに高い親和性を示す Neurokinin 3 receptor (NK-3R)に着目した。OSCC 細胞株に NKB を添加して各種腫瘍細胞の NKB 反応性の違いを検討するとともに、NK-3R アンタゴニスト Fezolinetant を用いて腫瘍進行に対する抑制効果を評価した。さらに、腫瘍細胞における NK-3R 発現の有無が病態や予後に及ぼす影響を検討した。

【方法】ヒト OSCC 細胞株（HSC3、SAS、Ca9-22、HSC3-M3、OSC-19）を用いて、NKB 刺激による増殖能・遊走能および浸潤能の評価を行った。さらに、Fezolinetant の投与により各能力の変化を検討するため、HSC2、HSC3、HSC3-M3 を用いて、同様の解析を行った。加えて、HSC3-M3 細胞からタンパク質回収を行い、シグナル伝達の変化について解析した。同様に、NKB と Fezolinetant の併用刺激群についても解析を行った。次に、免疫組織化学染色を行い、NK-3R の発現と予後との関連を評価した。対象は、2014 年から 2022 年の間に岡山大学病院において OSCC と診断され、外科的切除を受けた 60 歳以上の症例のうち計 66 例を用いた。

【結果】全ての細胞株において、NKB は濃度依存的に増殖能、遊走能、浸潤能を上昇させた。一方、Fezolinetant は濃度依存的に NKB によるこれらの能力の上昇を抑制した。特に遊走能および浸潤能の上昇は有意に抑制された。また、NKB により HSC3-M3 細胞を刺激したところ、Akt および mTOR のリン酸化が亢進した。一方、NKB と Fezolinetant の併用刺激では Akt および mTOR のリン酸化が抑制された。また NK-3R 抗体を用いて免疫染色を行った結果、NK-3R 陽性群は陰性群と比較して、①女性が多い、②腫瘍最大径が大きい、③N 分類が進行している、④Stage が進行している、⑤頸部リンパ節節外浸潤率が高い、⑥1 年生存率が有意に低下している、という特徴を示した。

【考察】各細胞株によって NKB による各能力の亢進および Fezolinetant による抑制効果が異なる結果となり、細胞株間での NK-3R の発現量やシグナル伝達経路の活性化状態に差異がある可能性や、タキキニン受容体間のクロストークが関与している可能性が示唆された。さらに、病理組織学的に NK-3R 発現は腫瘍の進行度と密接に関連しており、進行癌ほどその発現が強くなることが認められた。以上の結果から、NK-3R を標的とした新規のがん化学療法の開発は、OSCC に対する有望な分子標的治療戦略の一つとなる可能性が示唆された。

本研究で得られた成果は新規性に富み、新規癌治療薬を開発するうえでの基盤的知見を提供するものである。よって、審査委員会は本論文に博士（歯学）の学位論文としての価値を認める。