

### 30. 口腔扁平上皮癌の化学・放射線・免疫療法に対する

#### 感受性における MFG-E8 (Lactadherin) の関わり

立石善久、笹部衣里、植田栄作、山本哲也

高知大学医学部 歯科口腔外科学講座

近年、口腔癌の治療において機能温存を目指した放射線併用超選択的持続動注化学療法などが積極的に行われるようになってきている。しかしながら、口腔粘膜炎や骨髄抑制などの重篤な副作用にもかかわらず完全寛解に至らない症例も認められ、比較的精度の高い治療効果予測判定方法の開発が求められている。そこで、われわれは、口腔扁平上皮癌における化学放射線免疫療法の効果予測因子を同定すべく、cDNA マイクロアレイ解析を行った。その結果、Milk fat globule factor-E8 (MFG-E8, Lactadherin)の発現が、導入化学放射線免疫療法により完全寛解が得られなかった症例は、完全寛解が得られた症例におけるものに比べ有意に低値であったことより、MFG-E8 が治療効果予測因子となり得ることが示唆された。さらに、マイクロアレイ解析結果を検証するために、株化口腔扁平上皮癌 (OSC) 細胞を用いて MFG-E8 の発現と化学・放射線・免疫療法に対する感受性との関係を検討した。

OSC 細胞は MFG-E8 を発現しているものの、その発現強度は細胞株によって異なっていた。さらに、MFG-E8 の発現強度と抗癌剤および $\gamma$ 線に対する感受性との間に関連は認められなかったものの、IL-2 で活性化した細胞傷害性リンパ球 (LAK 細胞) に対する感受性との間に正の相関が認められた。OSC 細胞を $\gamma$ 線で処理すると、MFG-E8 の発現ならびに分泌が亢進するとともに LAK 細胞に対する感受性が増強し、この感受性の増強は MFG-E8 のノックダウン、Annexin-V による MFG-E8 のブロック、あるいは LAK 細胞の Integrin  $\alpha V \beta 3$  に対する中和抗体により抑制された。

以上より、MFG-E8 を強発現している口腔扁平上皮癌が化学・放射線・免疫療法に対して高感受性である機序として、MFG-E8 は LAK 細胞による口腔扁平上皮癌細胞の障害を増強すること、さらには、 $\gamma$ 線は口腔扁平上皮癌細胞の MFG-E8 の発現を増強することが示唆された。