

GLI-KRT17連関は口腔扁平上皮癌において腫瘍形成を促進する : 抗アポトーシス作用を介して

三上, 友理恵

<https://hdl.handle.net/2324/1806954>

出版情報 : 九州大学, 2016, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : やむを得ない事由により本文ファイル非公開 (3)



氏 名	三上 友理恵			
論 文 名	GLI-KRT17 連関は口腔扁平上皮癌において腫瘍形成を促進する ～抗アポトーシス作用を介して～			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	和田 尚久
	副 査	九州大学	教授	平田 雅人
	副 査	九州大学	教授	森 悦秀

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

癌治療の成功率を上げるためには、腫瘍特異的なマーカーを用いた確度の高い診断が必須であるが、現在のところ口腔扁平上皮癌 (Oral squamous cell carcinoma: OSCC) において確定的なマーカーはない。Keratin 17 (KRT17) は OSCC において発現し、さらに高分化な OSCC ほど発現が高いとされていることから、OSCC の診断のためのマーカーとして有用であると考えられている。しかし、OSCC における機能とその発現機構は不明である。一方、発生に関与する因子である Sonic hedgehog (Shh) 経路の下流の転写因子 GLI family zinc finger-1 (GLI-1) と、KRT17 が Ewing sarcoma において腫瘍形成に関連しているという報告がなされたが、その他の上皮系の悪性腫瘍においては GLI-1 と KRT17 の関連性についての報告はされていない。そこで、本研究では OSCC における KRT17 の機能解析ならびに GLI を介した発現機構について明らかにすることを目的とした。

初めに 78 例の OSCC 患者の生検材料にて抗 KRT17 抗体を用いて免疫組織化学染色を行ったところ、腫瘍部分では KRT17 蛋白の高発現を認めたが、非腫瘍部分では発現を認めなかった。また、高分化な OSCC ほど発現は強かった。次に、OSCC 細胞株の中でも KRT17 mRNA 発現の高かった HSC-2 細胞において、small interfering RNA (siRNA) を用いて KRT17 発現を抑制したところ、細胞数の残存減少を認め、またアポトーシス実行遺伝子である cleaved caspase-3 陽性細胞が増加した。さらに OSCC 患者由来標本において、免疫組織化学的検討により KRT17 陽性腫瘍細胞における cleaved caspase-3 陽性細胞の発現頻度は KRT17 陰性腫瘍細胞より高かった。次に、siRNA および特異的阻害剤を用いて GLI-1、GLI-2 の機能を抑制すると、同様に HSC-2 細胞の残存細胞数の減少を認め、Annexin-V 陽性細胞数ならびに PI 陽性細胞数が増加し、アポトーシスが誘導されていた。GLI-1、GLI-2 の機能抑制による細胞数の減少は、KRT17 の過剰発現により部分的に回復した。さらに OSCC 患者由来標本において、免疫組織化学的検討により、KRT17 陽性腫瘍細胞における GLI-1 および GLI-2 の発現頻度は KRT17 陰性腫瘍細胞より高かった。これらの結果から、KRT17 は口腔扁平上皮癌において GLI を介した抗アポトーシス作用により、腫瘍形成を促進する可能性が示唆された。

本論文は新知見を含んでおり、学位論文として十分に値するものと判断された。博士 (歯学) の授与に値する。