

口腔扁平上皮癌におけるcytokeratin 19の発現と機能に関する研究 : Δ Np63との関わりについて

田中, 翔一

<https://doi.org/10.15017/4060091>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏名：田中 翔一

論文名：口腔扁平上皮癌における cytokeratin 19 の発現と機能に関する研究
～ Δ Np63 との関わりについて～

区分：甲

論文内容の要旨

口腔扁平上皮癌 (oral squamous cell carcinoma: OSCC) は、口腔粘膜由来の悪性腫瘍であり、口腔がんの約 90% を占める。OSCC 患者では、しばしば頸部リンパ節転移が認められ、転移症例の生存率は非転移症例と比較して有意に低下することから、転移をいかに制御するかが極めて重要である。そこでわれわれは、転移の最初のプロセスである癌の浸潤に焦点をあてて研究を行ってきた。その結果、癌抑制遺伝子 p53 のホモログである Δ Np63 の発現減弱により上皮-間葉転換が誘導され、OSCC の浸潤能が促進することを示した。しかしながら、 Δ Np63 がいかにして OSCC の浸潤能を制御しているのかは不明であった。本研究では、様々な癌腫で浸潤との関連が報告されている cytokeratin (CK) 19 に着目し、OSCC での発現や癌の浸潤における Δ Np63 と CK19 との関わりについて検討を行なった。

1. OSCC 生検組織における CK19 の発現と病理組織学的所見との関連

OSCC 患者 100 名 (男性: 60 名、女性: 40 名) の生検組織を用いて、CK19 の発現を免疫組織化学的に検索した。CK19 の発現は OSCC 浸潤先端部で強かったが、その陽性率 (labeling index: LI) は症例によって大きく異なっていた。そこで、受信者動作特性曲線より算出したカットオフ値 (5% と 77%) に基づいて、A 群 (LI < 5%)、B 群 (5% ≤ LI < 77%)、C 群 (LI ≥ 77%) の 3 群に分類し、病理組織学的所見との関連について検討した。その結果、C 群では組織学的悪性度の高い症例が多く、頸部リンパ節転移の発生頻度が有意に高かった。次に、頸部リンパ節転移巣における CK19 の発現を検索したところ、原発巣と転移巣における CK19 の発現様式は類似しており、また C 群では多発転移や節外浸潤を認めた症例が多かった。さらに、疾患特異的 5 年累積生存率は A 群が 93.1%、B 群が 97.1%、C 群が 88.5% であり、統計学的有意差は認められなかったものの、C 群で最も低かった。

2. OSCC における CK19 および Δ Np63 の発現と機能に関する検討

まず、OSCC 生検組織において Δ Np63 と CK19 の局在を検索したところ、CK19 は腫瘍中心部よりも浸潤先端部で強く発現していたが、 Δ Np63 の発現は浸潤先端部で減弱していた。次に、5 種類の OSCC 細胞株 (低転移株: HSC-2、HSC-3、SQUU-A、SAS、高転移株: SQUU-B) およびヒト正常角化上皮細胞 (HaCaT) を用いて、CK19 および Δ Np63 の発現を RT-PCR 法により検索した。その結果、高転移株である SQUU-B 細胞では CK19 の発現が高く、 Δ Np63 の発現は低かったが、低転移株である HSC-2 細胞では逆に CK19 の発現が低く、 Δ Np63 の発現が高かった。また、同一患者より樹立した SQUU-A 細胞と SQUU-B 細胞における CK19 の発現をフローサイトメトリーにて検索したところ、SQUU-A 細胞と比べて SQUU-B 細胞では CK19 の発現が高かった。さらに、SQUU-A 細胞で Δ Np63 をノックダウンすると、CK19 の発現が有意に増強された。一方、SQUU-B 細胞に CK19 siRNA を導入したところ、遊走能および浸潤能が著明に抑制された。

以上の結果から、 Δ Np63 の発現減弱により CK19 の発現が増強することで、OSCC の運動能が亢進し、その結果癌の進展に寄与することが示唆された。