

口腔扁平上皮癌におけるprotease-activated receptor 1の発現と機能に関する研究： Δ Np63を介した上皮間葉転換との関連

服部, 多市

<https://hdl.handle.net/2324/4110460>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (歯学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名	服部 多市			
論 文 名	口腔扁平上皮癌における protease-activated receptor 1 の発現と機能に関する研究 ～ Δ Np63 を介した上皮間葉転換との関連～			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	久木田 敏夫
	副 査	九州大学	教授	森 悦秀
	副 査	九州大学	教授	和田 尚久

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

癌の浸潤・転移に上皮-間葉転換 (EMT) が深く関与する。口腔扁平上皮癌 (OSCC) の浸潤先端部で転写因子 Δ Np63 の発現が減弱することにより EMT が誘導されることを著者等は報告した。浸潤先端部の癌細胞で thrombin 受容体である protease-activated receptor (PAR) 1 が強く発現していることを見出し、癌細胞での EMT 誘導に PAR1 シグナルが関与していることを示唆する所見を得た。本研究では、OSCC 生検標本における PAR1 の局在を検討し、その発現様式と臨床病理学的所見や予後との関連性を解析した。更に Δ Np63 を介した EMT における PAR1 の機能について検討した。

OSCC 生検標本 116 例における PAR1 の発現を免疫組織化学的に解析した。PAR1 の発現様式から全症例を、Group A: 腫瘍細胞および間質細胞がともに陰性、Group B: 腫瘍細胞が陰性かつ間質細胞が陽性、Group C: 腫瘍細胞および間質細胞がともに陽性の 3 群に分類した。PAR1 の発現様式と臨床病理学的所見との関連性について検討したところ、Group C は、Group A および B と比較して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。また、頸部リンパ節転移の発生要因となり得る因子についてロジスティック回帰分析による多変量解析を行ったところ、PAR1 の発現様式にのみ統計学的有意差を認めた。Group C では頸部リンパ節転移の発生リスクが有意に高く、疾患特異的累積 5 年生存率が有意に低下していた。浸潤先端部の腫瘍細胞における thrombin と Δ Np63 の発現様式を検討したところ、Group A では thrombin の発現は認められなかったが、 Δ Np63 を強く発現していた。一方、Group C では Δ Np63 の発現強度が減弱しており、thrombin との発現が高かった。以上のように PAR1 の発現は Δ Np63 の発現と逆相関していた。

更に 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) 及びヒト正常角化上皮細胞株 (HaCaT) を用いて PAR1 の機能解析実験を行った。 Δ Np63、PAR1 および thrombin の発現を RT-PCR 法にて検討したところ、高転移株 SQUU-B 細胞では Δ Np63 の発現は低く、PAR1 と thrombin の発現が高かった。一方、低転移株と Δ Np63 を強制発現させた SQUU-B 細胞 (SQUU-BO) では PAR1 と thrombin の発現が低下した。低転移株 SQUU-A 細胞の Δ Np63 をノックダウンすると、PAR1 と thrombin の発現が増強した。さらに、SQUU-B 細胞で PAR1 をノックダウンしたところ、上皮系マーカーである E-cadherin、cytokeratin (CK) 5、CK14 の発現量が増加し、逆に間葉系マーカー (vimentin、N-cadherin、fibronectin) および EMT 関連因子 (ZEB1、ZEB2、snail、slug、twist) の発現量の減少が認められ、更に遊走能と浸潤能が著明に抑制された。

以上の結果から、OSCC の浸潤先端部位に於いては Δ Np63 の発現減弱により、PAR1 シグナルが活性化することで EMT が誘導され、OSCC の運動能が亢進することが強く示唆された。本論文は新知見を含んでおり、学位論文 (歯学博士) として十分に値するものと判断された。