

最近のトピックス

MMP-1 遺伝子プロモーター領域多型が示す口腔扁平上皮癌若年発症との関わりについて

Association between matrix metalloproteinase 1 promoter polymorphism and susceptibility to young oral squamous cell carcinoma

新潟大学大学院医歯学総合研究科
顎顔面口腔外科学分野西澤 理史歩, 永田 昌毅, 藤田 一,
星名 秀行, 高木 律男Division of Oral and Maxillofacial Surgery,
Niigata University Graduate School of
Medical and Dental SciencesRishiho Nishizawa, Masaki Nagata, Hajime Fujita,
Hideyuki Hoshina, Ritsuo Takagi

【はじめに】

癌の発生は環境要因と遺伝要因が複雑に関与すると考えられ、遺伝要因の解明は死亡原因の高位を占める癌の制御において重要な意義を有する。今回検討した MMP (Matrix Metalloproteinase) 遺伝子は、細胞外基質を構成するコラーゲンの特異的分解に関与し、癌細胞の浸潤・転移に関与する。さらに最近では上皮異形成などの前癌病変から癌へ移行する過程に関わるとの報告もあり、初期の腫瘍悪性転化から癌細胞の増殖・浸潤・転移に至る一連の癌進展過程への関与も示唆されている。これまでに、MMP-1 遺伝子のプロモーター領域内の一塩基多型 (SNP: Single Nucleotide Polymorphism) が遺伝子発現レベルに影響し、大腸癌、卵巣癌、子宮頸癌などにおいて易罹病性との関連が報告されている。一方で私たちが行った遺伝子発現解析の結果で MMP 遺伝子群の発現様相が口腔扁平上皮癌 (OSCC) の臨床像に密接に関わることが示された。私たちは OSCC の発症から進展にいたる過程で MMP 遺伝子が広く関わる可能性を予想し、MMP-1 の遺伝子多型と OSCC 罹患状況の関連について検討を行った。

【対象および方法】

対象は新潟大学医歯学総合病院口腔外科 (顎外科診療室, 再建外科診療室*, 画像診断診療室*), 歯周病診療室*, 信州大学歯科口腔外科*, 長岡赤十字病院歯科口腔外科*を受診した OSCC 患者 170 名 (男性 107 名, 女性 63 名, 平均年齢 56.4 歳) および対照群として悪性腫瘍の既往のない健常者 188 名 (男性 115 名, 女性 73 名, 平均年齢 49.3 歳) とした。本研究計画は新潟大学歯学部倫理委員会の承認を受け (承認番号 61), すべての対象者に対しインフォームドコンセントを得たうえで遂行された。

OSCC 患者および健常者から採取した末梢血より DNA を抽出, 続いて MMP-1 の SNP に特異的な primer と probe を設定し PCR 反応を行った。PCR 反応中の probe 分解時に生じる蛍光を検出することにより MMP-1 の SNP 型を検索した [ABI PRISM® 7900HT Sequence Detection System (Applied Biosystems)]。MMP-1 SNP と OSCC の関連についてカイ 2 乗検定, フィッシャー直接確率法, オッズ比, 多重ロジスティック回帰分析にて統計学的に解析した。

【結果】

OSCC 群と健常者群の MMP-1 の遺伝子型分布の比較では高転写レベルを示す 2G allele を有する 2G/2G または 1G/2G の遺伝子型が OSCC 群において健常者群より有意に高頻度を示す一方で, 1G/1G 型が健常者群に比べ有意に少なかった ($P = 0.032$) (Table 1)。

Table 1 MMP-1 MMP-3 遺伝子型分布

	OSCC (%)	Cotrols (%)	P-value
<i>MMP-1</i>			
2G/2G	77 (45)	74 (39)	0.032
1G/2G	79 (47)	81 (43)	
1G/1G	14 (8)	33 (18)	
<i>MMP-3</i>			
5A/5A	3 (2)	8 (4)	0.129
5A/6A	50 (29)	64 (34)	
6A/6A	117 (69)	116 (62)	

MMP-1 遺伝子多型にもとづく 1G/1G, 1G/2G, 2G/2G 遺伝子型ごとの年齢分布の比較では (Figure) 健常者群において 1G/1G, 1G/2G, 2G/2G の 3 つの遺伝子型の間年齢分布の偏りが見られないのに対

し, OSCC 群においては 1G/1G 型の頻度が全般に低く, 特に若年層では分布の消失が見られた。

年齢との関わりを調べるために今回の対象の若年発症群として識別できる年齢の最適なカットオフ値を受診者動作特性 (ROC) 曲線により解析し, 45 歳をカットオフ値として算定した。実際に 45 歳で区切りその上下で OSCC との関連を検定・評価したところ 45 歳以上が OSCC 発症と有意に関連することが示された ($p < 0.001$, $OR = 3.29$, $95\% CI = 2.01-5.41$)。

多変量解析として OSCC の有無を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析の結果 (Table 2) では, 年齢については $P < 0.001$, $OR = 3.222$, $95\% CI = 1.96-5.30$, 2G+ の因子については $P = 0.022$, $OR = 2.228$, $95\% CI = 1.13-4.41$ で関連性が検出された。これは高年齢と 2G+ という 2 つの因子がそれぞれ独立して OSCC 発症と強い因果関係を有することを示唆している。

Table 2 多重ロジスティック回帰分析

変数	偏回帰係数	標準誤差	P-value	OR (95% CI)
Age	1.170	0.254	<0.001	3.22 (1.96-5.30)
2G+	0.801	0.348	0.022	2.23 (1.13-4.41)

【考察とまとめ】

本研究により MMP-1 遺伝子 SNP が OSCC 易罹病性に関与する可能性が示唆されたが, 従来と異なる新たな知見として MMP-1 遺伝子型が特に若年発症例において強い影響を持つという点である。多変量解析で示された OSCC 発症における加齢と 2G allele 保有のそれぞれ独立した関与に対する一つの解釈として, OSCC 高齢発症例では加齢に伴い遺伝子変化や環境要因の蓄積が関与する割合が増加する一方で, 環境要因への暴露期間の少ない若年発症例では結果として OSCC の発症における遺伝的要因の占める割合が相対的に高いという理解ができるであろう。私たちの解析結果においては 45 歳未満の OSCC 症例の 32 人中 31 人 (96.9%) までが 2G allele 保有であり, 実際の症例群で加齢という要因の小さい若年発症で相対的に 2G allele の関与が大きくなる事実を反映している。

今回示された MMP-1 遺伝子型と OSCC 発症のかかわりは悪性腫瘍の若年発症に関わる遺伝的因子として, 従来の APC 遺伝子や PTC 遺伝子といった癌抑制遺伝子上に生じた変異以外では, 遺伝子多型による世界的にも初めての事例として位置づけることができる。限られた家系あるいは個人にのみ見られる遺伝子変異とは対照的に, 一般集団に広く分布する SNP と悪性腫瘍易罹病性の関連は将来の癌診断と予防を考える上でさまざまな意義を有している。今回私たちが示した MMP-1 遺伝

子多型に関する所見は, 今後進むであろう同様の遺伝子多型に関する知識の蓄積につれ, 腫瘍の分野にとどまらず医療全般に多角的に関与することが予想される。

【参考文献】

- 1) Rutter JL, Mitchell TI, Buttice G, et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates Ets binding site and augments transcription. *Cancer Res* 1998; 58: 5321-5.
- 2) Jordan RCK, Macabeo-Ong M, Shiboski CH, et al. Overexpression of matrix metalloproteinase-1 and -9 mRNA is associated with progression of oral dysplasia to cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 6460-5.
- 3) Itagaki M, Kubota T, Tai H, et al. Matrix metalloproteinase-1 and -3 gene promoter polymorphisms in Japanese patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 764-9.
- 4) Zhu Y, Spitz MR, Lei L, et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter enhances lung cancer susceptibility. *Cancer Res* 2001; 61: 7825-9.

(謝 辞)

本研究は研究対象の項で*で示した各施設から資料の提供をいただくと共に, 新潟大学歯周診断・再建学分野の板垣真奈美先生, 久保田健彦先生, 吉江弘正先生, 他学内外の先生方のご協力をいただいで遂行できたことに心より感謝いたします

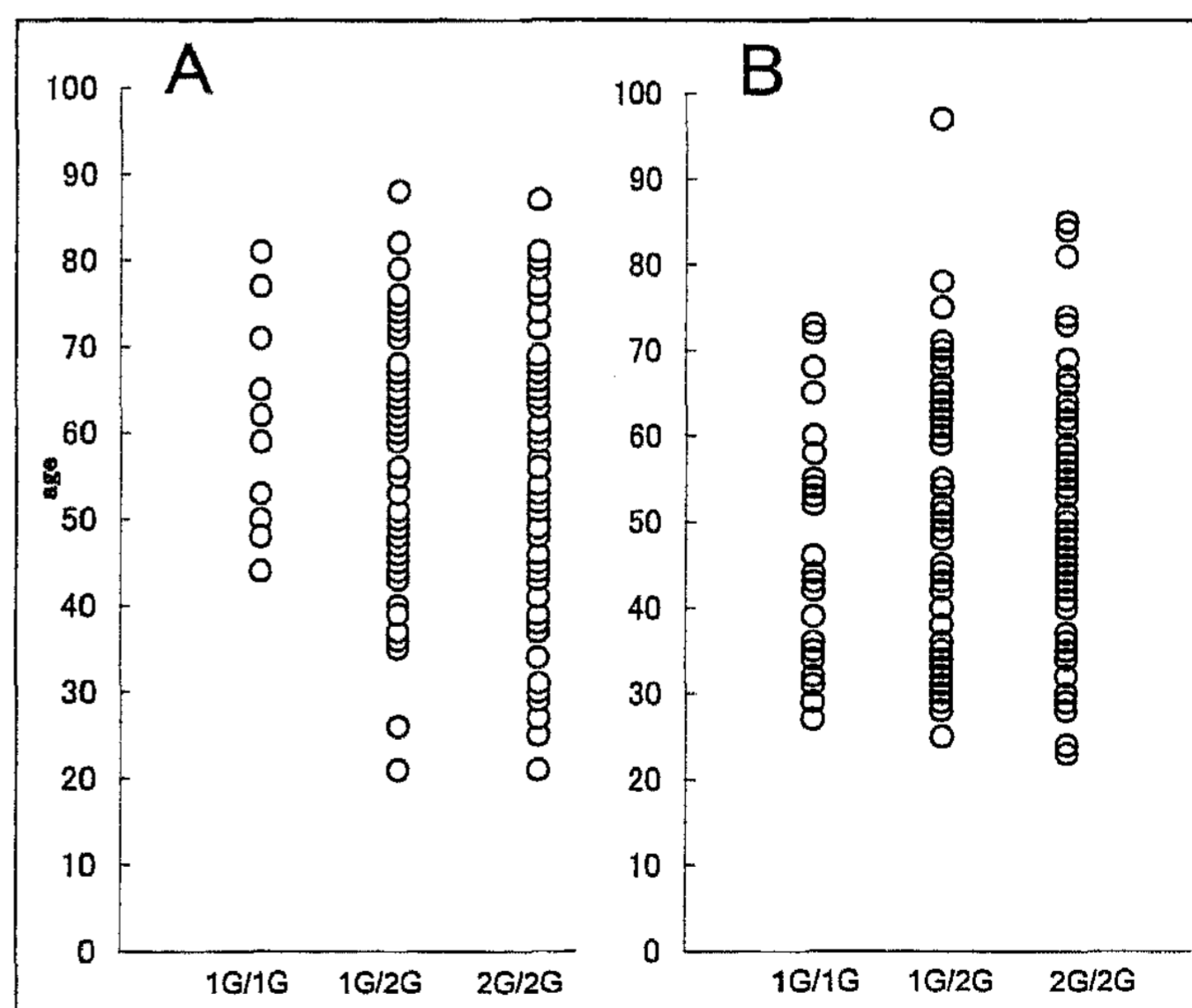


Figure MMP-1 遺伝子型別年齢分布

A: 腫瘍群の MMP-1 遺伝子型別の発症年齢分布; 45 歳以下の 1G/1G 保有者がほとんどみられないことがわかる B: 健常者群の MMP-1 遺伝子型別の年齢分布ではどの SNP 型においても分布に偏りが見られない。