【別紙２】

論文名：Phospho-sphingosine kinase 1 expression in lymphatic spread of esophageal squamous cell carcinoma（食道扁平上皮癌のリンパ行性進展におけるリン酸化スフィンゴシンキナーゼ１型の発現）

新潟大学大学院医歯学総合研究科
氏名　根本　万理子

【背景と目的】食道癌においてリンパ節転移陽性は最も重要な予後規定因子とされる．食道癌腫瘍進展形式において，リンパ行性進展は最も重要である．Sphingosine-1-phosphate（S1P）は癌細胞の増殖や生存，血管新生やリンパ管新生など，癌の発育進展に重要な機能を制御する脂質メディエーターである．S1P は，細胞内で 2 種類の S1P 産生酵素である SphK1 と SphK2 によって産生される．SphK1 は主に細胞膜に近い細胞質に存在し，SphK1 によって産生された S1P の多くは S1P 輸送体を介して細胞外へ放出され，細胞の表面に分布する S1P 受容体を介し生理学的機能を発揮する．乳癌では SphK1 の活性型である phospho-sphingosine kinase 1（pSphK1）の発現はリンパ行性進展に促進的に関わることが報告されている．申請者らは食道癌の癌細胞内で活性化された SphK1 が脂質メディエーターである S1P の産生を亢進し，リンパ管新生を促進するとともに，癌細胞の浸潤能，生存能を高めることでリンパ行性進展に寄与している，という仮説をたてた．本研究の目的は食道扁平上皮癌における pSphK1 発現の意義を明らかにすることである．

【対象と方法】 2000 年から 2008 年までに食道扁平上皮癌に対して食道切除術を施行した症例のうち，術前治療を施行していない 92 例を対象とした．免疫組織化学染色にて，外科切除検体の腫瘍組織における pSphK1 発現を評価した．pSphK1 高発現を示す群と低発現を示す群に分けて臨床病理学的因子や患者予後との関連について統計学的な解析を行った．さらに同様の検体を用いて非活性型である SphK1 の発現についても検討した．SphK1 発現と pSphK1 発現の相関，臨床病理学的因子や患者予後との関連について統計学的な解析を行った．

【結果】pSphK1 高発現は 59 例（64%），低発現は 33 例（36%）に認められた． pSphK1 高発現群は低発現群と比較して有意に病理学的リンパ節転移（UICC 第 7 版，pN0/1/2/3）が高度であった（15/19/14/11 例 vs. 24/6/3/0 例，$P < 0.01$）．リンパ管侵襲陽性（69% vs. 18%，$P < 0.01$），壁内転移陽性（27% vs. 3%，$P < 0.01$）は pSphK1 高発現群において有意に頻度が高かった．多変量解析ではリンパ管侵襲陽性（odds ratio = 5.63，$P < 0.01$）とリンパ節転移陽性（odds ratio = 3.26，$P = 0.04$）が独立して pSphK1 高発現に関連していた．pSphK1 高発現群の 5 年生存率は pSphK1 低発現群に対して有意に低かった（50.8% vs. 68.5%，$P = 0.01$）．全 92 例中 SphK1 陽性は 72 例（78%），陰性は 20 例（22%）であった．SphK1 発現と臨床病理学的因子や 5 年生存率に有意な関連は認められなかった．SphK1 陽性 72 例中 pSphK1 高発現は 49 例（68%），pSphK1 低発現は 23 例（32%）であった．SphK1 陽性かつ pSphK1 高発現群は病理学的リンパ節転移個数が多く，N 因子が高

度，リンパ管浸潤陽性，壁内転移陽性の頻度が高かった．SphK1 陽性かつ pSphK1 高発現の術後 5 年生存率は SphK1 陽性かつ pSphK1 低発現群と比較して有意に低かった（51.9% vs. 77.4%，$P < 0.01$）．

【考察】本研究では，pSphK1 発現はリンパ浸潤，リンパ節転移，壁内転移と有意に関連していた．過去の報告では SphK1 の発現が食道扁平上皮癌のリンパ節転移に関連している可能性が示されているが、本研究では，pSphK1 が食道扁平上皮癌のリンパ行性進展の重要な役割を果たしている可能性を初めて示唆した. pSphK1 は高発現群の予後は低発現群に比較し有意に不良であり，S1P シグナル経路が癌の進行と臨床的に関与している可能性が示唆された.

【結語】腫瘍組織における pSphK1 高発現は食道扁平上皮癌のリンパ行性進展や患者の不良な予後に関連している．S1P シグナル経路は食道扁平上皮癌のリンパ行性進展の理解を深める上で重要な経路である.