

氏名 黒川 亮  
学位 博士(歯学)  
学位記番号 新大院博(歯)第53号  
学位授与の日付 平成18年3月23日  
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当  
博士論文名

インテグリンβ4の遺伝子発現は、  
舌扁平上皮癌の遠隔臓器転移と転帰の予測に有用である

論文審査委員 主査 教授 高木 律男  
副査 教授 齊藤 力  
教授 吉江 弘正

#### 博士論文の要旨

舌癌は口腔悪性腫瘍の中で最も頻度が高く、リンパ節転移も高頻度に認められ、その5年生存率は、転移陰性症例に比べ陽性症例で低い。また、臨床経過において他の部位を原発とする口腔扁平上皮癌と比べて早期に転移を起こす傾向も認められる。舌癌において腫瘍の悪性度を正確に判定し、それに基づいた治療方針を決定することは、癌の制御、術後のQOLの向上の上で重要である。そのため正確な予後の判定因子を見出すことが日常臨床にもたらす効果は非常に大きい。従来、病理組織学的な分化度、浸潤性、リンパ節転移、原発巣の大きさ、血清中の腫瘍マーカーなどが予後因子となってきた。しかし、これらの因子のみでは十分な予後の予測ができていないのが現状である。近年、分子レベルでの判定が比較的容易に実施できるようになり、その技術をいかして腫瘍の性格を特徴付けるバイオマーカーの実用化が期待されている。具体的には細胞接着、細胞運動または脈管新生などの生物学的メカニズムにおいてリンパ節転移と関連する分子をバイオマーカーとして同定することにより、早期の段階から舌癌の悪性度に関する判定を可能に試みである。

そこで、本研究において私たちは、

- ① 舌扁平上皮癌の転移性や予後不良に関連するバイオマーカーの候補選定を目的にインテグリン(ITG)ファミリー遺伝子である、*ITGA-1, 2, 3, 5, 6, v, ITGB-1, 3, 4, 5, 6* の発現量を定量した。
- ② ITG ファミリー遺伝子発現量の標準化に用いる分子の候補として、ハウスキーピング遺伝子(*GAPD, ACTB, 18sRNA*)、上皮細胞骨格をコードする *KRT5*、アンカー蛋白質をコードする *JUP, PLEC1, PXN*、リガンド分子をコードする *LAMA3, LAMA4, LAMA5, Col1A1, VTN* についても発現を定量し標準化した。
- ③ ITG ファミリー分子についてすべての標準化データを臨床パラメーターとともに単変量的及び多変量的に解析を行った。

その結果、

- ① *ITGA3, ITGB4* および *ITGB5* の3遺伝子発現レベルにリンパ節転移の成立に関与が認められ、組織学的悪性所見とも相関を示していた。

- ② 主成分分析において *ITGB4/JUP*, *ITGB5/ACTB* は遠隔臓器転移や死の転帰をたどる頸部リンパ節転移に強い関連が認められる一方、*ITGA3/KRT5*, *ITGA3/JUP* には死の転帰をとらない頸部リンパ節転移に関連が見出された。
- ③ 多重ロジスティック回帰分析では頸部リンパ節転移に有意に影響する要因として *ITGA3/JUP*, *ITGB5/PXN* が検出された。死の転帰にかかわる要因について解析した Cox の比例ハザードモデルにおいて、検出されたのは *ITGB4/JUP* のみであった。

このことから、舌癌の経過に伴い見出されるリンパ節転移には臨床的に頸部リンパ節転移のレベルで制御可能なものと将来的に遠隔臓器転移から死の転帰に深く結びつくものが共に存在し、前者は *ITGA3*、後者は *ITGB4* と *ITGB5* の遺伝子発現レベルにより定義される可能性が示された。これらのマーカーを用いることにより較的早期から後発リンパ節転移や遠隔転移を予測する手段が実用化されれば、個々の腫瘍の性格に合わせた治療、管理体制を組み立てることが可能になり、生命予後、QOL 等の向上が期待できると考えられる。

#### 審査結果の要旨

舌は多様な内舌筋、外舌筋により構成される口腔に特徴的な臓器であり、摂食嚥下、会話などの主要な口腔機能の一端を担っている。この舌に発生する舌癌は口腔領域悪性腫瘍の中で最も頻度が高い上に、比較的早期から頸部リンパ節転移を示すため、頸部リンパ節転移を制御できるか否かが、予後に大きく影響している。

これまでは、病理組織学的な分化度、浸潤性、リンパ節転移、原発巣の大きさ、血清中の腫瘍マーカーなどが頸部リンパ節転移を含めた予後因子として考えられてきた。しかし、これらの因子のみでは十分な予後の予測ができていないのが現状である。

近年、分子レベルでの判定が比較的容易に実施できるようになり、その技術をいかして個々の腫瘍の性格を特徴付けるバイオマーカーの実用化が期待されている。具体的には細胞接着、細胞運動または脈管新生などの生物学的メカニズムにおいてリンパ節転移と関連する分子をバイオマーカーとして同定することにより、早期の段階から舌癌の悪性度に関する判定を可能にする試みであり、着目点としては非常に面白い。

今回対称としたインテグリン受容体は  $\alpha$  鎖と  $\beta$  鎖からなる細胞膜貫通型のヘテロダイマーの構造を持ち、細胞質と細胞外マトリックスをつなぐ受容体であり、細胞接着に関与すると同時に細胞外からのシグナリングを通じ、細胞運動・増殖・分化・アポトーシスに関与するといわれている。また、高い浸潤・転移能を示す腫瘍細胞では ITG 分子の分布の規則性が失われることが知られている。この点についても選択理由として十分な意味があると思われる。

このように、本研究は臨床に即した問題点に着目し、新しい技法を用いて理論的に可能性のあるインテグリンファミリーを対象として選出し、その定量、標準化を行い、統計処理も適切に行われている。その結果得られた所見より、今後臨床において比較的早期からの後発リンパ節転移および遠隔転移の可能性の予測が可能になり、個々の症例においてその後の治療、管理体制を組むことにより、QOL の向上、生命予後の改善などに結びつくことが期待できる非常に有意義な所見が得られ、学位論文としての価値を認める。