

氏名 にしざわ りしほ 西澤 理史歩
学位 博士 (歯学)
学位記番号 新大院博 (歯) 第 57 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

MMP-1 遺伝子多型は口腔扁平上皮癌の易罹病性に関連する

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

マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) は、主要なコラーゲン分解酵素であり、細胞外基質を構成するコラーゲンの特異的分解に関与するため、初期の腫瘍悪性転化から癌細胞の増殖・浸潤および転移に至る一連の癌進展過程への関与が示唆されている。また MMP-1 と MMP-3 遺伝子プロモーター領域内の一塩基多型 (SNP) 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に関連することが報告されている。

本研究において、私たちは MMP 群の発現レベルを制御するゲノム情報が、口腔扁平上皮癌 (OSCC) 発症あるいは進展におよぼす影響を解明することを目的にした。

対象は研究の主旨と内容について同意が得られた OSCC 患者 170 例、および癌腫の既往のないコントロール群 188 例である。方法は末梢血より DNA を抽出し、MMP-1 と MMP-3 遺伝子プロモーター領域における SNP を TaqMan® PCR assay により解析した。

その結果、OSCC 患者群では MMP-1 高発現レベルを示すとされる 2G アリルを有する 2G/2G あるいは 1G/2G の遺伝子型が、コントロール群に比較して有意 ($p=0.032$) に高頻度で存在し、1G/1G は少なかった。一方、MMP-3 SNP では OSCC 群とコントロール群間に統計学的な差はみられなかった。また、ROC 曲線により OSCC 患者群の年齢分布を分析したところ 45 歳がカットオフ値として算定された。実際に 45 歳で区切り OSCC との関連を検定・評価したところ有意差が検出された (Table 3: $p<0.001$, $OR=3.29$, 95% $CI=2.01-5.41$)。さらに、主成分分析の結果では 2G+ と年齢 (≥ 45) および OSCC の 3 要因の軸方向に近似が認められ、3 因子間の強い相関関係が認められた。また、OSCC の有無を目的変数としたステップワイズ法による多重ロジスティック回帰分析の結果より、年齢では $p<0.001$ 、 $OR=3.222$ 、95% $CI=1.96-5.30$ 、2G+ では $p=0.022$ 、 $OR=2.228$ 、95% $CI=1.13-4.41$ と、年齢と 2G+ の 2 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した。

これらの結果は MMP-1 遺伝子プロモーター領域に存在し、高発現レベルに関連する 2G 型アリルの存在が OSCC の易罹病性にかかわることを示唆するものと考えられる。なお、年齢と 2G+ がそれぞれ独立した因子であることを考えると、若年発症癌において 2G+ が癌発症のリスクを高める因子の一つであることが示唆され、実際に 45 歳未満の 2G+ 症例は 32 人中 31 人 (96.9%) とほとんどが 2G アリルを保有していた。

審査結果の要旨

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必要不可欠である。特に、若年者に見られる癌腫では、遺伝的要因の占める割合は、高齢者に発生したものよりも高いことが推測される。今回検討した MMP 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するため、初期の腫瘍悪性転化から癌細胞の増殖・浸潤および転移に至る一連の癌進展過程への関与が示唆されており、これまでに、MMP-1 と MMP-3 遺伝子プロモーター領域内の一塩基多型 (SNP) 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に関連することが報告されている。しかし、MMP は主要なコラーゲン分解酵素であり、報告されている部位にのみ特異的に認められる変化ではないと思われる。

そこで、口腔領域の悪性腫瘍についても、同様の検討を行うこととしたが、特に MMP 群の発現レベルを制御するゲノム情報に着目し、高い発現レベルを示すとされる 2G アリルを有する遺伝子型の保有率について検討した点が特徴的である。

その結果、OSCC 患者群では MMP-1 高発現レベルを示すとされる 2G アリルを有する 2G/2G あるいは 1G/2G の遺伝子型のみが、コントロール群に比較して有意 ($p=0.032$) に高頻度で存在し、1G/1G は少なかった。また、ROC 曲線により OSCC 患者群の年齢分布を分析したところ 45 歳がカットオフ値として算定された。実際に 45 歳で区切り OSCC との関連を検定・評価したところ有意差が検出された ($p<0.001$, $OR=3.29$, $95\%CI=2.01-5.41$)。さらに、主成分分析の結果では 2G+ と年齢 (≥ 45) および OSCC の 3 要因の軸方向に近似が認められ、3 因子間の強い相関関係が認められた。また、OSCC の有無を目的変数としたステップワイズ法による多重ロジスティック回帰分析の結果より、年齢では $p<0.001$, $OR=3.222$, $95\%CI=1.96-5.30$ 、2G+ では $p=0.022$, $OR=2.228$, $95\%CI=1.13-4.41$ と、年齢と 2G+ の 2 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した。

本検査は血液を採取することにより、比較的容易に実施することが可能であり、人間ドックなどの検査に含めることにより、それ以後の検査の実施時期 (間隔) などを考慮することが可能になり、非常に有意義な結果と思われる。また、口腔癌の患者様の予後審査についても同様の情報が得られることになる。なお、年齢と 2G+ がそれぞれ独立した因子であることを考えると、若年発症癌において 2G+ が癌発症のリスクを高める因子の一つであることが示唆され、実際に 45 歳未満の 2G+ 症例は 32 人中 31 人 (96.9%) とほとんどが 2G アリルを保有していた。近年癌年齢を 40 歳以上とするデータから、45 歳以下を若年者発症の悪性腫瘍とする線引きは多くの報告で認められ、本研究でもそれを支持する結果となった。しかも、2G アリル保有という特徴的な所見が得られ、臨床的意義は非常に高く、学位論文としての価値を認める。