

ふりがな ひらの ちづる
氏 名 平野 千鶴
学 位 博 士 (歯学)
学 位 記 番 号 新大院博 (歯) 第 1 1 9 号
学位授与の日付 平成 2 0 年 3 月 2 4 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

歯肉癌における Tetraspanin ファミリー遺伝子発現レベルの診断的有用性

論文審査委員 主 査 高木 律男 教 授
副 査 齊藤 力 教 授
吉江 弘正 教 授

博士論文の要旨

【目的】口腔癌の正確な悪性度判定は治療計画の最適化において必須である。歯肉扁平上皮癌の転移性と転帰に関わるバイオマーカーの選定を目的に、tetraspaninファミリー遺伝子の遺伝子発現解析を行った。

【方法】73症例の歯肉扁平上皮癌について、生検もしくは手術時に切除した癌実質および間質を含む組織よりtotalRNAを抽出した。逆転写反応によって合成したfirst strand cDNAを鋳型として定量的real time-PCR法による遺伝子発現定量を行った。対象はtetraspanin family genes: *CD9*, *CD63*, *CD81*, *CD82*, *CD151*, *NAG-2*、標準化遺伝子としてhouse keeping genes: *ACTB*, *GAPDH*、anchor protein genes: *JUP*, *PXN*、およびIntegrin gene: *ITGA3*をとした。その結果より相互に45種類の遺伝子発現比を算出し、各種臨床パラメータと共に多変量的統計解析を行った。

【結果】主成分分析の結果から、tetraspanin遺伝子発現レベルと頸部リンパ節転移や不良予後が第1主成分において、さらに第2主成分においては死の転帰と切除断端所見や再発が、それぞれ関連していることが示唆された。頸部リンパ節転移を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析では、*CD9/CD82* ($p=0.013$)または*CD9/ACTB* ($p=0.013$)が腫瘍長径($p=0.025$)とともに有意な因子として検出された。

Cox比例ハザード回帰分析ではCD151/GAPDH ($p=0.024$)と共に後発リンパ節転移 ($p=0.039$)と切除断端の腫瘍残存($p=0.032$)が死の転帰に対し有意な因子として検出された。Kaplan-Meier生存曲線においてもCD151/GAPDHが10より大きい群が有意に低い生存率を示し、その診断的有用性が示唆された(Log RankおよびGeneralized Wilcoxon tests: $p=0.0003$)。

【結論】 CD9とCD151の遺伝子発現レベルが歯肉癌の頸部リンパ節転移と転帰にそれぞれ関連し、歯肉癌悪性度判定のバイオマーカーとして有用であることが示唆された。歯肉癌の経過は切除断端の腫瘍残存に依存するところが多く、顎骨周囲の解剖学的複雑性と腫瘍自体の生物学的悪性度の両者がその予後に影響していることが示された。

審査結果の要旨

癌の治療成績を向上させるためには、局所の制御とともに転移の可能性を考慮し、それぞれの癌に合ったオーダーメイドの治療計画を立案できることが、患者さんの負担を軽減し、QOLを向上させるとともに、医療経済への負担軽減にもつながる。これまでには、病理組織学的な分化度、浸潤性、リンパ節転移の有無、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考えて対応してきた。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。

今回は、歯を支持する歯槽骨やそれを被覆する歯肉歯肉扁平上皮癌の転移性と転帰に関わるバイオマーカーの選定を目的に、tetraspaninファミリー遺伝子の遺伝子発現解析を行った。

方法として、生検または手術時の組織（癌実質および間質のすべて）よりtotal RNAを抽出しており、癌組織全体からの遺伝子発現について評価している。この点はより臨床的に腫瘍をとらえるという意味で、これまでも同様の部位からの抽出を行っており、腫瘍実質と間質を分けて考えず、全体としてとらえている。ファミリーとして45種類の遺伝子発現比を算出し、各種臨床パラメータと共に多変量解析を行っている。

その結果、CD9とCD151の遺伝子発現レベルが歯肉癌の頸部リンパ節転移と転帰にそれぞれ関連し、歯肉癌悪性度判定のバイオマーカーとして有用であることが示唆された。しかし、一方で歯肉癌の転帰には切除断端の腫瘍残存に依存するところも大きく、顎骨周囲の解剖学的複雑性と腫瘍自体の生物学的悪性度の両者がその予後に影響していることが示唆された。

以上、歯肉癌の転移性、局所再発などの問題への着眼点、臨床研究としての症例選択、研究方法など、臨床研究を行う上でのバイアスを少なくした研究デザイン、出された結論への考察の進め方等、論文としての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。