

論文内容要旨

口腔扁平上皮癌におけるインテグリン αv ファミリー
発現の臨床病理学的意義

主指導教員：岡本 哲治 教授
(応用生命科学部門 分子口腔医学顎顔面外科学)
副指導教員：林堂 安貴 講師
(病院 顎・口腔外科)

櫻井 繁

研究目的

インテグリンは、 α 鎖と β 鎖からなるヘテロ二量体の膜貫通型の糖タンパク質で、細胞外基質の受容体として細胞の接着に加え、細胞の増殖や運動などを制御するシグナルの伝達を行っていることが知られている。現在までに18種類の α 鎖と8種類の β 鎖が存在し、24種類のヘテロ二量体を形成することが確認され、特に、インテグリン α_v ファミリーは、がん細胞の運動能のみならず蛋白分解活性を調節し、がんの浸潤・転移に密接に関与していると考えられている。

申請者の所属する研究室では、インテグリン α_v が口腔扁平上皮癌細胞の増殖能と運動能を制御している可能性を報告してきた。本研究では、広島大学病院顎・口腔外科にて加療した口腔扁平上皮癌における、インテグリン α_v と α_v のカウンターパートである β_1 , β_3 , β_5 , β_6 及び β_8 の発現を免疫組織学的に検索した。さらに、インテグリンを介するシグナル伝達に関与しているFocal Adhesion Kinase (FAK) 及びリン酸化FAK (pFAK) の発現についても検討し、これら発現と、臨床病理的因子と生存率との関連性について解析した。

研究方法

2001年1月から2013年9月までの間に広島大学病院顎・口腔外科において外科的治療を中心に加療した口腔扁平上皮癌210例のうち、試験切除標本に対して免疫組織学的解析が可能であった96例を対象として、研究を行った。

一次抗体として、ウサギ抗 α_v 抗体 (Santa Cruz(SC)), ウサギ抗 β_1 抗体 (Cell Signaling Technology(CST)), ウサギ抗 β_3 抗体 (CST), ウサギ抗 β_5 抗体 (SC), ウサギ抗 β_6 抗体 (Proteintech), ウサギ抗 β_8 抗体 (Abcam), ウサギ抗FAK抗体 (SC) 及びウサギ抗pFAK抗体 (Bioss) を用いた。二次抗体としてダコENVISIONキットを用いて免疫化学染色を行った。

インテグリン, FAK及びpFAK発現の評価は、染色強度により、全く染色されなかったもの(-)を陰性、弱染色(+)及び強染色(++)を陽性とした。陰性群と陽性群間における臨床病理学的因子及び生存率との統計学的相関については、 χ^2 検定またはMann-Whitney U 検定で解析した。生存曲線の算出はKaplan-Meier法で行い、陰性群と陽性群間の生存率の有意差は、logrank検定で行った。いずれも危険率5%以下を有意差ありとした。すべての統計解析には、R及びRコマンドの機能を拡張した統計ソフトウェアであるEZRを使用した。

結果

インテグリン αv 発現は、陰性が 41 例、陽性が 55 例で、5 年生存率はそれぞれ 87. 4%と 71. 1%と αv 陽性群は陰性群に比べて予後が悪化する傾向を示したが、2 群間の生存率、T 分類、N 分類及び Stage 分類には統計学的相関は認められなかった。

B1 は 64 例が陰性、32 例が陽性で、5 年生存率はそれぞれ 83. 5%、67. 5%と B1 陽性群は陰性群に比べて予後が悪化する傾向を示したが、B1 発現と生存率、T 分類、N 分類及び Stage 分類との相関は認められなかった。

B6 は陰性が 39 例、陽性が 57 例で、5 年生存率はそれぞれ 86. 0%、71. 3%で、二者間で統計学的に有意差を認めた ($P=0. 0429$) ことから、B6 陽性症例の 5 年生存率は有意に低下することが明らかとなった。しかし、N 分類、T 分類及び Stage 分類との間には相関は認められなかった。

B8 は陰性が 42 例、陽性が 54 例で、5 年生存率はそれぞれ 81. 1%、75. 2%と B8 陽性群は陰性群に比べて予後が悪化する傾向を示したが、二群間で B8 発現と生存率、T 分類及び Stage 分類との相関は認められなかった。一方、N 分類と強い正の相関 ($P=0. 0107$) を示し、陽性例では頸部リンパ節転移が有意に高いことが判明した。

FAK 発現は、陰性が 31 例、陽性が 65 例で、5 年生存率はそれぞれ 86. 2%、74. 0%であったが、FAK 発現と生存率、T 分類、N 分類及び Stage 分類との間との相関は認められなかった。

一方、pFAK 発現は、陰性が 39 例、陽性が 53 例で、5 年生存率は、それぞれ 91. 7%と 68. 6%で、二者間で統計学的に有意差を認めた ($P=0. 0107$) ことから、リン酸化 FAK 陽性症例の 5 年生存率は有意に低下することが明らかとなった。しかし、T 分類、N 分類及び Stage 分類との相関は認められなかった。

なお、B3 及び B5 はすべての標本において染色性を示さなかった。

考察

インテグリン B6 及び pFAK 発現症例では、5 年生存率が有意に低下していたこと、さらに B8 発現症例の頸部リンパ節転移は有意に上昇していたことから、B6 及び pFAK が、臨床においても口腔扁平上皮癌の増殖・転移に深く関与していることが明らかになり、口腔扁平上皮癌の予後予測因子としての有用性及び今後の治療への応用の可能性が考えられた。