

ふりがな氏名	わたなべ まさひろ 渡辺 昌広
学位の種類	博士（歯学）
学位記番号	甲 第 717 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 7 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項に該当
学位論文題目	SOX4 expression is closely associated with differentiation and lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma (口腔扁平上皮癌における SOX4 の発現と分化およびリンパ節転移に関する解析)
学位論文掲載誌	Medical Molecular Morphology 第 47 巻 第 号 平成 26 年 月
論文調査委員	主査 覚道 健治 教授 副査 田中 昭男 教授 副査 森田 章介 教授

論文内容要旨

近年、頭頸部癌は増加傾向にあり、そのうち約 90%が口腔扁平上皮癌を含む扁平上皮癌である。口腔扁平上皮癌患者の 5 年生存率は約 50%で、手術や化学療法、放射線療法といった治療法の進歩がみられるなかで、明らかな予後の改善は認められていない。その背景には、口腔扁平上皮癌の高浸潤能、頸部リンパ節を中心とした高転移能があり、その原因と考えられているものに上皮間葉転換 (Epithelial-Mesenchymal Transition: EMT) がある。EMT の獲得にはさまざまな因子が関与するとされるが、その中の 1 つに SRY 型転写因子である SOX4 があり、前駆細胞の発達や Wnt シグナルにおいて重要な役割を果たしている。また、これまでの研究で SOX4 は TGF- β 経路活性化因子の 1 つで、複数の臓器の癌において、その発現と浸潤能、転移能ならびに予後との関連性が指摘されている。しかし、口腔扁平上皮癌における SOX4 の発現についての報告はいまだない。そこで、今回われわれは、口腔扁平上皮癌における SOX4 の発現の詳細について解析した。

大阪歯科大学附属病院口腔外科にて手術を行った口腔扁平上皮癌患者 50 例（高分化型 27 例、低分化型 23 例）を対象に免疫組織化学的染色を行い、それぞれのサンプルを半定量的にスコア化[強度(1, weak; 2, moderate; 3, strong) と 1000 個の癌細胞における陽性率(1, <40%; 2, 40-60%; 3, 61-80%; 4, >80%)の合計]し、原発巣、転移巣における SOX4 の発現と分化および化学放射線療法の影響について解析を行った。検定は Mann-Whitney U test にて行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。その結果、口腔扁平上皮癌患者 50 例すべてにおいて SOX4 の発現を認め、発現レベルと原発巣の大きさ、分化度および Stage の進行度において有意差を認めた。また、転移巣においては原発巣の分化度に関わらず SOX4 の高発現を認め、さらに化学放射線療法を中心とした術前補助療法によって SOX4 の発現が有意に抑制

された。

以上の結果より、SOX4 を発現している未分化な口腔扁平上皮癌細胞が転移の中心的役割を担っている。そして、化学放射線療法が SOX4 を発現している転移癌細胞に対して影響を及ぼし、EMT を阻害することが示唆された。それゆえ、口腔扁平上皮癌における SOX4 のさらなる解明が口腔扁平上皮癌患者の予後改善につながると考えられた。

論文審査結果要旨

本論文は、口腔扁平上皮癌における上皮間葉転換について免疫組織化学的染色を用い、化学放射線療法の有用性を検討したものである。

近年、頭頸部癌は増加傾向にあり、そのうち約 90%が口腔扁平上皮癌を含む扁平上皮癌である。口腔扁平上皮癌患者の 5 年生存率は約 50%で、手術や化学療法、放射線療法といった治療法の進歩がみられるなかで、明らかな予後の改善は認められていない。その背景には、口腔扁平上皮癌の高浸潤能、頸部リンパ節を中心とした高転移能があり、その原因と考えられているものに上皮間葉転換 (Epithelial-Mesenchymal Transition: EMT) がある。EMT の獲得にはさまざまな因子が関与するとされるが、その中の 1 つに SRY 型転写因子である SOX4 があり、前駆細胞の発達や Wnt シグナルにおいて重要な役割を果たしている。また、これまでの研究で SOX4 は TGF- β 経路活性化因子の 1 つで、複数の臓器の癌において、その発現と浸潤能、転移能ならびに予後との関連性が指摘されている。しかし、口腔扁平上皮癌における SOX4 の発現についての報告はいまだない。そこで、今回申請者は、口腔扁平上皮癌における SOX4 の発現の詳細について解析した。

大阪歯科大学附属病院口腔外科にて手術を行った口腔扁平上皮癌患者 50 例 (高分化型 27 例、低分化型 23 例) を対象に免疫組織化学的染色を行い、それぞれのサンプルを半定量的にスコア化 [強度 (1, weak; 2, moderate; 3, strong) と 1000 個の癌細胞における陽性率 (1, <40%; 2, 40-60%; 3, 61-80%; 4, >80%) の合計] し、原発巣、転移巣における SOX4 の発現と分化および化学放射線療法の影響について解析を行った。検定は Mann-Whitney U test にて行い、 $P < 0.05$ を有意差ありとした。その結果、口腔扁平上皮癌患者 50 例すべてにおいて SOX4 の発現を認め、発現レベルと原発巣の大きさ、分化度および Stage の進行度において有意差を認めた。また、転移巣においては原発巣の分化度に関わらず SOX4 の高発現を認め、さらに化学放射線療法を中心とした術前補助療法によって SOX4 の発現が有意に抑制された。

以上の結果より、SOX4 を発現している未分化な口腔扁平上皮癌細胞が転移の中心的役割を担っている。そして、化学放射線療法が SOX4 を発現している転移癌細胞に対して影響を及ぼし、EMT を阻害することが示唆された。

以上、口腔扁平上皮癌における SOX4 の発現の詳細について明らかにした点において、本論文は博士 (歯学) の学位を授与するに値すると判定した。