

論文要旨等報告書

氏	吉田 祥子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	歯学
学位授与の番号	博 甲 第 4 3 4 1 号
学位授与の日付	平成 2 3 年 3 月 2 5 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻(学位規則第4条第1項該当)
学位論文題名	口腔扁平上皮癌におけるPhosphatase of Regenerating Liver-3 (PRL-3)の発現ならびに臨床病理学的意義に関する研究
論文審査委員	教授 長塚 仁 教授 佐々木 朗 准教授 高木 慎

学位論文内容の要旨

【緒言】

Phosphatase of regenerating liver-3 (PRL-3)は、肝臓の再生に関与する蛋白として同定され、細胞増殖、分化、有糸分裂周期の調整や発癌性形質転換といった機能を有するチロシンホスファターゼ(PTP)の中の PRL family の一つである。PRL family には PRL-1, 2, 3 があり、このうち PRL-3 は、胃癌、大腸癌、乳癌、悪性黒色腫など様々な癌組織でその発現が上昇し、リンパ節転移や予後との関連が報告されている。しかし、口腔癌における PRL-3 の役割についての報告はなされていない。そこで、本研究では口腔扁平上皮癌における PRL-3 の臨床病理学的意義について検討を行い、PRL-3 の予後因子としての有用性の解明を目的とした。また、PRL-3 は癌抑制遺伝子 p53 dominant negative に結合する蛋白として同定されており、各種癌において p53 と PRL-3 の関連は重要であると考えられる。そのため p53 および p53 とともにアポトーシスに関与する BAX, Bcl-2 の発現と PRL-3 との関連についても検討を行い、口腔扁平上皮癌における PRL-3 の役割について考察した。

【対象および方法】

- ① 対象は2001年4月以降に岡山大学病院口腔外科(病態系)で治療を行った口腔扁平上皮癌一次症例91例、口腔上皮異形成32例、正常口腔粘膜上皮20例である。これらの患者の手術材料を用いて、PRL-3, Ki-67, p53 ならびに p53 の関連遺伝子である Bcl-2, BAX, 細胞の分化マーカーであるサイトケラチン(以下 CK)10/13, CK17, CK19 の発現について間接酵素抗体法にて免疫組織化学的染色を行い、臨床病理学的因子および生存率との相関を検討した。
- ② 4-nitroquinoline 1-oxide (4NQO)誘発ラット舌癌モデルを用いて、発癌過程における PRL-3 の発現を免疫組織化学的に検索した。実験には wistar 系ラットを30匹用い、20匹を4NQO投与群として40ppmの4NQO水溶液を飲料水として投与し、残りの10匹は4NQO非投与群(対照群)とした。投与開始から4週、12週、20週で舌組織を採取し、HE染色、PRL-3, PCNA の免疫組織化学的染色を行い評価した。

【結果】

- ① ヒト口腔扁平上皮癌における PRL-3 の発現
ヒト口腔扁平上皮癌における PRL-3 の発現は主に腫瘍細胞の細胞質に認められたが、口腔扁平上皮癌91例中21例においては核にも発現を認めた。PRL-3 の発現は、正常口腔粘膜上皮と比較して口腔上皮異形成($p < 0.001$)および口腔扁平上皮癌($p < 0.05$)に強く認めた。

② PRL-3 の発現と臨床病理学的因子との関連

口腔扁平上皮癌 91 例における PRL-3 の発現と臨床病理学的因子との関係では、高分化型口腔扁平上皮癌で PRL-3 の発現上昇を認めた($p < 0.0001$)。また、組織学的浸潤度を示す山本・小浜分類(以下 YK 分類)が低浸潤型の 1 型, 2 型, 3 型の症例は高浸潤型の 4C 型および 4D 型と比較して PRL-3 の発現上昇を認めた($p < 0.005$)。一方, PRL-3 の発現と年齢, 性別, T 分類, N 分類, Stage 分類, 局所再発, 頸部リンパ節後発転移および生存率との関連は認めなかった。

③ PRL-3 の発現と細胞の分化, p53 との関連

高分化型口腔扁平上皮癌で PRL-3 の発現上昇を認めたことから, 細胞の分化のマーカーである CK の発現との相関関係を調べたところ, PRL-3 と CK17 の発現は正の相関を認めた($p < 0.001$)。また, PRL-3 は p53 dominant negative に結合するなど p53 との関連についての報告を認めることから p53 および p53 とともにアポトーシスに関連する BAX, Bcl-2 の発現との相関関係を調べたところ, PRL-3 との発現の間には相関関係は認めなかった。

④ 化学発癌動物実験モデルによる癌化過程における PRL-3 の発現

4NQO 誘発ラット舌癌モデルにおいては, HE 染色では, 4NQO 投与後 12 週目には基底細胞層の極性の消失や滴状型の上皮突起を認め, 上皮異形成を示す所見がみられた。20 週目には高度上皮異形成および一部に角化傾向の強い腫瘍細胞の増殖がみられた。免疫組織化学的染色では, 上皮異形成では基底細胞層から棘細胞層にかけての細胞質に PRL-3 の発現を認めた。扁平上皮癌組織では細胞質および核に発現を認めた。

【考察】

PRL-3 は様々な種類の癌において発現が上昇し, リンパ節転移との関連について報告されているが, 口腔癌における PRL-3 の発現についての報告は現在までない。PRL-3 の機能についてはまだ明らかにはなっておらず, 癌の浸潤・転移に関与するという報告がある一方, 癌細胞の増殖を抑制するという二面的な働きも報告されていた。

本研究では, 正常粘膜上皮と比較して上皮異形成および口腔扁平上皮癌では PRL-3 の発現上昇を認めたことから PRL-3 は癌化に関与すると考えられた。また, 高分化型口腔扁平上皮癌症例および組織学的浸潤度を示す YK 分類にて比較的浸潤度の低い 1, 2, 3 型の症例において PRL-3 の発現上昇を認めた。また, PRL-3 の発現と分化マーカーである CK17 の発現の間に正の相関関係を認めた。一方では, PRL-3 の発現と Stage 分類や頸部リンパ節転移との間には関連は認められず, このことは多くの他の癌種でみられる浸潤・転移に関与するという PRL-3 の機能とは大きく異なり, 口腔扁平上皮癌においては癌の浸潤・転移よりむしろ癌の分化に関与する特徴的な役割を果たすことが示唆された。さらに, 癌化過程での PRL-3 の関与がヒト材料で示されたため, 動物における化学発癌モデルにて検討を行ったところ, 4NQO 誘導ラット舌癌モデルでも上皮異形成ならびに扁平上皮癌組織において PRL-3 の発現上昇を認め, PRL-3 は癌化に関与することが示唆された。

口腔扁平上皮癌において PRL-3 の発現は, 主に細胞質に認められたが, 核に発現を認める症例も 91 例中 21 例に認められた。核に発現を認める症例は頸部リンパ節転移が多いという報告もあるが, 本研究では, 核に PRL-3 の発現を認めた症例と臨床病理学的因子との間には相関関係は認めなかった。また, PRL-3 は p53 などアポトーシスとの関連について検討を行ったが, これらについての相関は認められなかった。

以上から, PRL-3 は口腔癌においては癌の浸潤・転移よりむしろ癌化および癌の分化に関与すると考えられた。