

指 導 教 授 氏 名	指 導 役 割
佐々木 朗 印	学位論文指導全般
印	
印	

学 位 論 文 要 旨

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

専攻分野 口腔顎顔面外科学	身分 大学院生	氏名 小畑 協一
<p>論 文 題 名 : Tachykinin Receptor 3 Distribution in Human Oral Squamous Cell Carcinoma. (ヒト口腔扁平上皮癌におけるタキキニン(Tac3)受容体の分布)</p>		
<p>論文内容の要旨 (2000字程度)</p> <p>【 緒言 】</p> <p>タキキニン(Tachykinin :以下 TAC)は哺乳類の中枢および末梢神経系に分布する神経ペプチドファミリーである。このファミリーには共通の C 末端構造を有する TAC1、TAC2、TAC3 が属しており、それぞれが G タンパク共役受容体である TAC1 受容体、TAC2 受容体、TAC3 受容体(Tachykinin receptor 3 :以下 TACR3)に作用する。</p> <p>TACR3 は、大脳皮質や海馬等の中枢神経系にのみ存在すると報告されてきた。特に TAC3/TACR3 は視床下部下垂体系における性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)を調節する重要な因子で、この系に異常が起こると低ゴナドトロピン性性腺機能低下症や不妊症等を引き起こすとされており、生理学的発達および生殖系に必須である。性ホルモン受容体は頭頸部扁平上皮癌にも存在していることが報告されているが、生殖因子の役割は不明なままで、TAC3/TACR3 と口腔扁平上皮癌との関係についての報告はまだない。そこでわれわれは口腔扁平上皮癌における TACR3 の発現について研究を行った。</p> <p>【 材料と方法 】</p> <p>臨床検体は、2000~2013 年に岡山大学病院口腔外科 (病態系) で舌、歯肉、口底、頬粘膜の扁平上皮癌と診断され、放射線療法や化学療法を施行せずに外科的切除された各 8 症例、計 32 症例とした。また Tissue microarray は US Biomax 社の正常組織切片と、頭頸部疾患組織切片を用いた。</p> <p>免疫組織化学的染色は Dako 社の EnVision FLEX Mini Kit High pH のプロトコルに従った。蛍光免疫染色は、anti-TAC3 を Alexa Fluor 488 で、anti-Protein Gene Product 9.5 を Alexa Fluor 647 で蛍光標識し、DAPI 含有封入材を用いて封入した。</p> <p>【 結果 】</p> <p>Tissue microarray の結果、正常組織切片では TACR3 が大脳皮質や下垂体だけでなく、食道や腎臓、肝臓、肺、胎盤、前立腺など身体の各所において発現していた。また頭頸部疾患組織切片では舌や歯肉、口底、頬粘膜等の扁平上皮癌組織で発現していた。</p> <p>続いて下顎歯肉癌切片の免疫組織化学的染色を行ったところ、正常上皮では TACR3 の発現はなかった。しかし正常上皮に好染する傾向があるサイトケラチン 13(Cytokeratin 13 :以下 CK-13)と、異型上皮に好染する傾向があるサイトケラチン 17(Cytokeratin 17 :以下 CK-17)を追加で染色し、上皮の分化度別で TACR3 の染色状態の評価を行ってみたところ、dysplasia、carcinoma in situ と進行するに従って TACR3 の発現が増加し、浸潤癌ではほとんどの腫瘍細胞で TACR3 が発現していた。さらに腫瘍の口腔側である上皮</p>		

論文内容の要旨（2000字程度）

表層では TACR3 の発現が弱かったが、顎骨浸潤側では強い発現を認めた。一方で TAC3 は腫瘍細胞での発現は認めなかったが、PGP9.5 陽性の下歯槽神経に強い発現を認めた。

【考察】

TACR3/TAC3 が口腔扁平上皮癌と密接な関係を持っていることが本研究で示唆された。CK-13 は正常扁平上皮の重要な構成要素であるが、TACR3 の発現とともに CK-13 の発現が減少している。この結果から TACR3 が扁平上皮の異常分化に関与している可能性が考えられた。また CK-17 は異型扁平上皮における細胞の運動能や遊走能を増加させることが知られている。CK-17 の発現と TACR3 の発現が比例していることから、TACR3 が癌細胞の運動能や遊走能に関与している可能性も考えられた。以上のことから TACR3 が口腔扁平上皮癌の特異的マーカーのひとつとなりうることが示唆された。

TAC3 は主に中枢神経系で発現していると報告されていたが、本研究では顎骨浸潤のある下顎骨の末梢神経である下歯槽神経で発現を認めた。TAC3 は神経伝達物質としての役割だけではなく、癌の骨微小環境で非常に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

TACR3 の発現は、中枢および末梢レベルにおけるエストロゲンによって調節されるとの報告がある。また一方でエストロゲン関連受容体 α (Estrogen-related receptor alpha: 以下 ESRRA) は、前立腺癌や卵巣癌、そして口腔扁平上皮癌に発現しており、さらに口腔扁平上皮癌の遊走および浸潤に関与しているとの報告もある。これらの所見から TACR3 と ESRRA が密接に腫瘍形成において重要な役割を果たしている可能性が考えられ、特に腫瘍による骨吸収によって骨基質から成長因子として放出されるエストロゲンが、TACR3 を発現する腫瘍細胞の浸潤性を亢進させている可能性があり、今後さらなる研究が必要と考えている。