

氏名	小野 早和子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	歯学
学位授与番号	博甲第5717号
学位授与の日付	平成30年3月23日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科社会環境生命科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	口腔扁平上皮癌の発生と進展における YAP と Δ Np63 の役割
論文審査委員	佐々木 朗 教授 浅海 淳一 教授 寺山 隆司 准教授

学位論文内容の要旨

【緒言】

Hippo 経路は、がんの生物学に重要な役割を担うシグナル伝達系であり、その中心的役割を担うのが転写共役因子の YAP (Yes-Associated Protein) である。多くのヒト悪性腫瘍で Hippo 経路の機能不全による YAP の過剰発現が報告され、YAP は oncogene として機能すると考えられている。また口腔癌の約 90% を占める口腔扁平上皮癌 (Oral Squamous Cell Carcinoma: OSCC) においても、YAP と発癌との関連が示唆されている。一方、OSCC では癌抑制遺伝子である p53 遺伝子の突然変異が癌の進展に密接に関連しており、p53 ファミリーである p63 は頭頸部扁平上皮癌で YAP の発現を誘導すると報告されている。p63 の主要なアイソフォームである Δ Np63 は食道、喉頭の扁平上皮癌で過剰発現が報告され、癌への関与が示唆されている。近年、 Δ Np63 は扁平上皮癌では YAP の発現に関与し、YAP が oncogene として機能するために必要な因子であると報告されている。しかし、OSCC におけるヒト生体内での YAP と Δ Np63 両者に着目した研究はほとんどみられない。口腔扁平上皮は遺伝子変異の蓄積による多段階発癌を示し、正常口腔扁平上皮、口腔上皮性異形成、上皮内癌 (carcinoma in situ: CIS) という過程を経て癌へ移行すると考えられている。よって本研究では、YAP、 Δ Np63 の口腔扁平上皮の癌化過程と OSCC での役割を解明することを目的に、正常口腔粘膜、口腔上皮性異形成、CIS、OSCC を用いて、OSCC の癌化過程における YAP と Δ Np63 の発現を検討した。

【方法】

岡山大学病院病理部口腔病理診断部門で扱った正常口腔粘膜上皮、上皮過形成、口腔上皮性異形成 (低異型度、高異型度)、上皮内癌、OSCC (高分化型、中分化型、低分化型) を用い、YAP と Δ Np63 の発現について免疫組織化学的に検討した。YAP の発現は Hong Xiao らの評価方法に準じ Score 0~3 に分け評価した。Score 3 は細胞質内染色を C 型、核内染色を N 型と評価した。 Δ Np63 の発現は各症例の陽性率を算出して評価した。YAP と Δ Np63 の発現と局在は病理組織学的所見との関連を検討した。YAP は Score 0~2 を低発現群、Score 3 を高発現群とし OSCC 患者の予後との相関を検討した。 Δ Np63 陽性率は OSCC 患者の全症例の平均値をカットオフとし、平均値以上を高発現群、平均値以下を低発現群とし OSCC 患者の予後との相関を検討した。

【結果】

口腔扁平上皮の癌化過程で YAP と Δ Np63 の発現は、口腔扁平上皮の類似した領域にみられた。YAP Score 値と Δ Np63 陽性率は細胞学的異型度の上昇に伴い増加し、正常口腔粘膜上皮、上皮過形成と比較し口腔上皮性異形成、上皮内癌では有意に高く、特に高異型度上皮性異形成と上皮内癌で著明に増加した。YAP Score 値について低異型度上皮性異形成では Score 1 が優位で、高異型度上皮性異形成、上皮内癌では Score 3 優位であり、いずれも N 型と比較し C 型が優位であった。C 型は表層分化を示す高異型度上皮性異形成と表層分化型上皮内癌、N 型は表層分化の乏しい高異型度上皮性異形成と全層置換型上皮内癌でみられた。

高分化型と中分化型 OSCC で YAP と Δ Np63 の発現は、腫瘍胞巣辺縁部の基底細胞様細胞でみられ、腫瘍細胞が棘細胞への分化を示す領域で減少、消失する傾向があった。OSCC の分化度の違いによる YAP Score 値に有意な差はみられなかったが、 Δ Np63 陽性率は高分化型 OSCC と比較し中分化型、低分化型 OSCC で有意に高率であった。YAP Score 3 の症例は中分化型、低分化型 OSCC で多い傾向があった。いずれの分化度でも、N 型より C 型が優位であった。YAP の発現と予後との相関では、無病期間と生存期間で高発現群、低発現群の全生存率に有意な差は認められなかったが、低発現群と比較し高発現群は無病期間と生存期間が短い傾向であった。 Δ Np63 の発現と予後との相関では高発現群と低発現群との全生存率に有意な差は認められなかった。

【考察】

口腔扁平上皮の癌化過程で、YAP と Δ Np63 の発現は類似した領域と傾向を示し、ともに癌化に関与すると考えられた。高異型度上皮性異形成と上皮内癌では YAP の局在については、C 型は分化した状態、N 型は未分化な状態と考えられた。また YAP Score 値では低異型度口腔上皮性異形成と比較し、高異型度上皮性異形成、上皮内癌では、Score 3 の占める割合が明らかに高く、OSCC の前癌病変の評価に Score 3 は重要と考えられた。 Δ Np63 陽性率とあわせて評価することで、より高い精度で口腔上皮性異形成の低異型度と高異型度を区別し、癌化や予後予測に役立つ可能性が示唆された。高分化型と中分化型 OSCC では、YAP と Δ Np63 の発現は組織学的な腫瘍細胞の分化や、細胞増殖や細胞遊走など癌の進展との関連が考えられた。また OSCC における YAP の発現と予後の関連性から、YAP は予後予測の有用な因子であると推察された。よって OSCC においても YAP Score 3 の評価が重要であり、予後予測ができる可能性があると思われる。

論文審査結果の要旨

Hippo 経路は、細胞数を制御するシグナル伝達経路であり、その中心的役割を担うのが転写活性化補助因子の YAP (Yes-Associated Protein) である。多くのヒト悪性腫瘍で YAP の過剰発現が報告され、YAP は oncogene として機能すると考えられている。近年、皮膚の扁平上皮癌において Δ Np63 が YAP の発現を誘導、活性化し、腫瘍の増殖に関与すると報告されている。しかし、口腔扁平上皮癌 (OSCC: oral squamous cell carcinoma) におけるヒト生体内での YAP と Δ Np63 の詳細な役割は明らかではない。本研究では OSCC の発生と進展における YAP と Δ Np63 の役割について検証した。また、OSCC 患者における YAP と Δ Np63 の発現と臨床データとの相関について検討を行った。

岡山大学病院病理部口腔病理診断部門で扱った正常口腔粘膜上皮・上皮過形成・口腔上皮性異形成 (低異型度、高異型度)・上皮内癌・OSCC (高分化型、中分化型、低分化型) を用い、YAP と Δ Np63 の発現について免疫組織化学的に検討した。YAP の発現は Hong Xiao らの評価方法に準じ Score 0~3 に分け分類した。Score 3 は局在の違いから、細胞質主体に染色を示す C 型、核主体に染色を示す N 型として評価した。 Δ Np63 の発現は各症例の陽性率を算出して評価した。臨床データとの相関では YAP は Score 0~2 を低発現群、Score 3 を高発現群とした。 Δ Np63 陽性細胞率は OSCC 全症例の平均値をカットオフとし、平均値以上を高発現群、平均値以下を低発現群とした。

YAP Score 値と Δ Np63 陽性細胞率は、正常口腔粘膜上皮・上皮過形成と比較して、口腔上皮性異形成・上皮内癌で有意に高率であった。高異型度上皮性異形成・上皮内癌では YAP Score 3 が優位であり、N 型と比較し C 型が優位であった。C 型は表層分化を示す高異型度上皮性異形成と表層分化型上皮内癌に、N 型は表層分化の乏しい高異型度上皮性異形成と全層置換型上皮内癌にみられた。高分化型と中分化型 OSCC における YAP と Δ Np63 の発現は、腫瘍細胞の分化に伴い減少、消失を示した。YAP Score 3 の症例は中分化型、低分化型 OSCC で多い傾向があり、 Δ Np63 陽性細胞率は高分化型 OSCC と比較し中分化型、低分化型 OSCC で有意に高率であった。YAP の発現と臨床データの比較では、無病期間と生存期間ともに有意差は認めなかったが、低発現群と比較し高発現群は無病期間と生存期間が短い傾向があった。 Δ Np63 の発現について高発現群と低発現群では全生存率に有意な差は認めなかった。

以上のことから、OSCC の発生に YAP と Δ Np63 が関与していることが明らかとなった。両者の評価により、口腔上皮性異形成の低異型度と高異型度を明瞭に区別できることから、前癌病変の診断の一助となる可能性が考えられた。また、YAP の発現は OSCC の臨床データとの関連も示唆され、YAP Score の評価は臨床的観点からも重要な知見であると考えられた。

よって、審査委員会は本論文に博士 (歯学) の学位論文としての価値を認める。