

論文の要約

氏名:見澤 大輔

博士の専攻分野の名称:博士(医学)

論文題名: 舌癌の再発にかかわる分子機構の解析

【背景】

舌癌は口腔癌の一亜型であり、口腔癌は頭頸部癌に含まれる。世界保健機関（World Health Organization）の統計によると、頭頸部癌は部位別 7 番目に多い癌であり、2020 年には新たに約 75 万人が発症し、約 37 万人が死亡している。口腔癌は頭頸部癌の 50%を占め、舌癌は口腔癌の約 50%を占めている。病理組織学的に 90%以上は扁平上皮癌であり、舌前 2/3、舌縁、舌下面の亜分類に分けられ、舌縁が 70%以上と最も多い。舌癌は、飲酒や喫煙、食物などの化学刺激に曝露され、また歯や不良な歯科補綴装置による機械的な刺激があり、発癌にかかわる特殊な環境と危険因子が複数存在することが特徴である。

舌癌に対する治療は放射線療法、化学療法、手術を単独もしくは組み合わせて行う。舌癌は、診断技術や治療方法の進展により、Stage I の 5 年生存率は 90%と良好であったが、Stage III では 60%以下である。治療成績は過去数十年間にわたって大幅な改善が見られていない。現在の標準的な診断基準や治療基準に限界があると考えられ、発癌のメカニズム、癌の進行や転移の予測が可能な腫瘍マーカーの探索による新たな知見が必要でありさまざまな研究がされてきたが、舌癌に関与する遺伝子の統合されたゲノム情報、トランスクリプトーム情報、およびプロテオーム情報を含む体系的な研究が不足しているため治療成績の向上に至っていない。

【目的】

本研究では、高い再発率や転移が予後に影響することに着目し、舌癌の悪性形質の中でも、特に再発に関わる分子機構を明らかにすることを目的とした。再発あり症例と再発なし症例を比較し、癌細胞の遺伝子発現の違いについて検討した。初発治療時の再発マーカーを見出すことができれば、高悪性患者を層別化して、術後の新たな治療法開発への有用性が期待できる。再発の機序に対して新たな分子標的薬が開発できれば、後遺症による患者の負担を減らすことに貢献できる意義がある。

【対象と方法】

2015年1月1日から2021年12月31日までの7年間に日本大学医学部附属板橋病院を受診し、診断後に治療を施行した原発性舌癌26例を対象とした。男性15例、女性11例で平均年齢は61.8歳(19歳~91歳)であった。Stage Iは8例、Stage IIは8例、Stage IIIは2例、Stage IVは5例で、Grade 1(高分化型)は16例、Grade 2(中分化型)は6例、Grade 3(低分化型)は1例であった。本研究では、治療後36カ月以上の経過で生検または画像検査で局所再発およびリンパ節転移、遠隔転移を生じたものを再発あり、生じなかったものを再発なしとした。これらのうち臨床データの揃っている8例を選び再発ありと再発なしの2群に分けた。

対象症例の腫瘍細胞のみをレーザーマイクロダイセクションシステムを用いて切り取り、Total RNAを抽出しRNA sequenceを行なった。データはフィルター処理を行い、p値0.05以下、 $\log_2(\text{fold change})$ 1以上または-1以下でvolcano plot解析を行った。その後の参照ゲノムにマッピングし遺伝子の発現レベルを計算した。再発なし群に対する再発あり群で増加または減少した遺伝子発現量に従ってヒートマップを描画した。差次的発現遺伝子(differentially expressed genes: DEG)の機能カテゴリーを特定するためにgene ontology(GO)エンリッチメント分析とDEGの京都ゲノム百科事典(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes: KEGG) pathwayを利用したエンリッチメント解析を行なった。

【結果】

RNAシーケンスで得られたデータを用いて、volcano plot解析を行い、再発なし群と再発あり群の間で発現量に有意な差がみられた遺伝子について症例ごとに発現量をヒートマップにしたところ、再発あり群と再発なし群では異なる発現パターンを示した。再発なし群に対して再発あり群で発現量が増加していた遺伝子をGO解析で細胞成分別に見ると、小胞体シャペロン複合体、シトクロム複合体、小胞体シャペロン複合体に関連するものが濃縮されていた。KEGGエンリッチメント解析によると、アスコルビン酸代謝系、ペントースーグルクロン酸相互変換系、ポルフィリン代謝系、薬物代謝に関わるシトクロムP450系に関連する経路が濃縮されていた。減少していた遺伝子にはGO解析ではインテグリン $\alpha 6$ 複合体、シナプス前後膜の外部成分に関連するものが濃縮されていた。

【結論】

舌癌の再発には舌癌の再発には炎症系の亢進、免疫系の亢進と薬剤代謝の亢進、細胞結合力の低下の関連が示唆された。これらの結果は、今後の舌癌研究の進展に貢献できる可能性が高い。