

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲口 甲口保 乙口 乙口保 口修	第 479 号	氏名 木曾田 暁
審査委員	主査 藤猪 英樹 副査 山本 朗仁 副査 常山 幸一		

題目

Prognostic value of partial EMT-related genes in head and neck squamous cell carcinoma by a bioinformatic analysis

(部分的上皮間葉転換関連遺伝子による頭頸部扁平上皮癌の予後予測)

要旨

上皮間葉転換 (Epithelial-to-Mesenchymal Transition; EMT) とは、上皮細胞が上皮としての性質である細胞接着性を失っていき、間葉系細胞の性質である浸潤性や遊走性を獲得していく遷移過程である。その中間段階は部分的上皮間葉転換 (partial-EMT) と呼ばれる。partial-EMT状態の癌細胞は高い遊走能、転移能、治療抵抗性といった悪性形質を示し、癌の悪性進展に重要な役割を果たす可能性が示唆されている。本研究では先行研究にて同定された25のpartial-EMT関連遺伝子に対し、頭頸部扁平上皮癌症例における生存分析を行い、これらの遺伝子が患者の予後不良に関与するかを検討した。また、8種類の頭頸部扁平上皮癌細胞株における上皮性分化関連遺伝子、partial-EMT関連遺伝子およびEMT関連遺伝子の発現をqPCRによって評価し、各細胞株のEMT進行状態を検討した。

The Cancer Genome Atlas (TCGA) データベースに登録された頭頸部扁平上皮癌519症例において、partial-EMT関連遺伝子であるSERPINE1, ITGA5, TGFBI, P4HA2, CDH13, LAMC2の発現レベルの高い症例は有意に予後不良であった。これらの遺伝子は、正常組織に比較して腫瘍組織において有意に発現レベルが高いことから、治療・診断の標的遺伝子としての利用が期待される。また、頭頸部扁平上皮癌細胞株に対して、上皮性分化関連遺伝子、partial-EMT関連遺伝子、EMT関連遺伝子の発現動態からEMT進行状態を検討したところ、HSC3, HOC719PE, MSCC-inv1細胞が、partial-EMT状態を示した。このうち、MSCC-1細胞から高浸潤クローンとして分離され、高い浸潤能を有するMSCC-inv1細胞は、上皮性の性質を有するMSCC-1細胞と比較して、partial-EMT関連遺伝子の高い発現を示していた。

以上の結果から、partial-EMTが頭頸部扁平上皮癌の予後不良および癌細胞の高浸潤性に関与することが示唆された。本研究で同定されたpartial-EMT関連遺伝子は、予後診断や治療標的として応用できる可能性がある。本研究成果は歯科医学の発展に寄与するものであり、本論文は博士 (歯学) の学位授与に値すると判定した。