

論文審査の要旨

報告番号	総研第 668 号	学位申請者	肥後 直倫
審査委員	主査	橋口 照人	学位
	副査	榎田 英樹	副査
	副査	上野 真一	副査
			博士 (医学)
			郡山 千早
			東 美智代

Expression of SOX9 is Related to Prognosis in Patients with Oesophageal Squamous Cell Carcinoma

(食道扁平上皮癌患者において SOX9 の発現は予後に関連している)

食道扁平上皮癌は消化器癌の中でも最も予後不良な癌の一つである。Sex-determining region Y-box 9 (SOX9) は臓器および骨格の発達に関与している転写制御因子として知られている。近年、消化器癌を含むいくつかの癌種で SOX9 発現と臨床的転帰との相関関係が報告されている。食道扁平上皮癌においては SOX9 との関係についての報告はなく、根治手術を受けた食道扁平上皮癌患者の手術標本における SOX9 タンパク質の発現を調べ、臨床・病理学的意義との関連について検討を行った。

本研究の対象は 1996 年から 2006 年の間に鹿児島大学病院で根治手術を受けた食道扁平上皮癌患者 175 人であり、対象の年齢は 43~87 歳 (平均 63.3 歳) であった。全症例でリンパ節郭清を伴う食道切除術を行われており、内視鏡的粘膜切除、対症的切除、術前化学療法、放射線療法を受けたものは除外した。TNM 分類による対象の M1 (遠隔転移) は、臓器転移はなくすべて遠隔リンパ節転移によるものであった。免疫染色はパラフィン固定切除標本を用いて抗 SOX9 抗体 (Merck Millipore, AB5535) を使用した ABC 法で行い、評価は 200 倍視野で腫瘍内 10 か所、約 1000 個の癌細胞を計測した。SOX9 の発現の評価は、免疫染色の割合を absent (0%)、weak (5%未満)、moderate (5-50%)、strong (51-100%) の 4 段階のスケールで記録し、moderate または strong の場合を陽性と定義した。統計分析は、グループ間の比較にカイニ乗検定と t 検定を用いた。生存解析には Kaplan-Meier 法を使用し、群間比較は log-rank 検定により行った。予後因子の解析には単変量および多変量解析 (Cox 比例ハザード回帰モデル) を用いた。

SOX9 の発現は、癌細胞の核に認められ、110 例 (63%) で SOX9 発現が陽性であった (moderate が 54 例 (31%)、strong が 56 例 (32%))。SOX9 の発現と臨床病理学的因子との関係を検討した結果、SOX9 の発現は、腫瘍の深達度 (pT)、病期 (Stage)、リンパ管浸潤、および静脈浸潤と有意に関連していた (各々 $p=0.0003$ 、 $p=0.0003$ 、 $p=0.018$ 、 $p=0.005$)。SOX9 の発現と予後との解析の結果、SOX9 の発現が陰性症例で陽性症例よりも術後の全生存率が有意に良好であった ($p=0.008$)。単変量解析にて腫瘍深達度、リンパ節転移、遠隔転移、病期、リンパ管浸潤、静脈浸潤の他に SOX9 の発現も術後の生存率と有意に関連していた。多変量解析の結果では、腫瘍の深達度と病期のみが独立した予後予測因子であった。

SOX9 と癌との関係においては、SOX9 は WNT シグナルにより発現が誘導される標的分子である一方で、WNT シグナルのメディエーターである β -カテニンを制御する β -カテニン分解複合体の構成因子 GSK3 β に作用し、GSK3 β による β -カテニンのリン酸化とその後の分解誘導を促進することで WNT シグナルの活性を抑制していると考えられている。SOX9 がアポトーシスを阻害し、ヒトの癌細胞の増殖、浸潤、および転移を促進することも報告されている。そのメカニズムは、第一に、SOX9 は WNT/ β -カテニンシグナル伝達に依存した方法で腫瘍形成に必要であり、それが癌の幹細胞性を促進し、正常組織への分化を阻害する。第二に、SOX9 が接着と細胞外マトリックスおよび細胞骨格のリモデリングを制御し、癌遺伝子発現細胞を促進して浸潤性腫瘍へと成長させている、と考えられている。本研究においては、SOX9 は多変量解析では独立した予後因子とはならなかったが、単変量解析では SOX9 の発現も術後の生存率の低下と有意に関連していた。また、SOX9 の発現陽性症例は深達度が深く、リンパ管や静脈への浸潤が多く見られ、病期がより進行しており、食道扁平上皮癌において SOX9 の発現は腫瘍浸潤や悪性度と相関するものであった。食道扁平上皮癌根治切除後の摘出標本における SOX9 の発現が食道扁平上皮癌患者の悪性度、予後と関連することが示唆された。食道扁平上皮癌患者に対する SOX9 の評価により治療方針の選択への寄与や SOX9 を標的とした治療薬の開発が期待される。

よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。