

論 文 要 旨

MUC4 is A Novel Prognostic Factor of Oral Squamous Cell Carcinoma

【 MUC4 発現は口腔扁平上皮癌の新しい予後不良因子である 】

若松 常信

【序論および目的】

MUC4は気管に発現することでその存在を見出された膜型ムチンであり、多くのヒト組織や癌での発現が報告されている。これまで膵癌、肺癌、胆管癌等において、MUC4の過剰発現が独立した予後不良因子であることが報告されている。しかし、口腔扁平上皮癌(Oral Squamous Cell Carcinoma、以下OSCC)におけるその予後因子としての有用性は不明である。本研究の目的は、OSCCにおけるMUC4発現を検索し、その予後因子としての有用性を検討することである。

【材料および方法】

150例のOSCC症例の生検組織を用いて免疫染色を行い、MUC4の発現状況を検索した。症例の生存率を含め臨床病理学的事項とMUC4発現との関連性を検討し、MUC4発現の予後因子としての有用性を検討した。

【結 果】

- ①MUC4 は OSCC105例のうち61例に発現していた。
- ②MUC4 発現群の無病生存率($p < 0.0001$)および全生存率($p = 0.0001$)は、MUC4 陰性群より有意に低下していた。
- ③腫瘍死に対する単変量解析では、MUC4 発現($p = 0.0002$)、腫瘍部位($p = 0.017$)、リンパ節転移($p = 0.012$)、腫瘍ステージ($p = 0.026$)、びまん性浸潤増殖($p = 0.003$)が統計学的に有意な予後不良因子であった。
- ④減少ステップワイズ法による多変量解析において、MUC4 発現($p = 0.0015$)とびまん性浸潤増殖(YK分類4型、 $p = 0.018$)がOSCCの有意な独立した予後不良因子であった。
- ⑤MUC4 陽性群は、治療後の局所再発($p = 0.017$)および後発リンパ節転移($p = 0.0001$)の発現と有意に相関していた。

【結論及び考察】

本研究により、MUC4 発現は、OSCC 症例における新規の独立した予後不良因子であることが初めて示された。MUC4 の発現を示す OSCC 症例は、嚴重な予後観察が必要である。また MUC4 発現は治療法の選択や予後の予測の際に有用であり、将来の分子標的治療のターゲットとしても有用であることが示唆された。

論文審査の要旨

報告番号	総研第 149 号		学位申請者	若松 常信
審査委員	主査	中村 典史	学位	博士 (医学・ <u>歯学</u> ・学術)
	副査	島田 和幸	副査	宮脇 正一
	副査	向井 洋	副査	佐藤 強志

MUC4 : A novel prognostic factor of oral squamous cell carcinoma

(MUC4 : 口腔扁平上皮癌の新しい予後因子)

MUC4は気管に発現することでその存在を見出された膜型ムチンであり、多くのヒト組織や癌での発現が報告されている。これまで腭癌、肺癌、胆管癌等において、MUC4の過剰発現が独立した予後不良因子であることが報告されている。しかし、口腔扁平上皮癌(oral squamous cell carcinoma、以下OSCC)におけるMUC4の予後因子としての有用性は不明である。本研究の目的は、OSCCにおけるMUC4発現を検索し、その予後因子としての有用性を検討することである。

鹿児島大学病院口腔外科にて一次治療を行った150例のOSCC症例の生検組織を用いて免疫組織化学的染色を行い、MUC4の発現状況を検索した。症例の生存率を含め性別、年齢、腫瘍の発生部位、T分類、分化度、浸潤様式、ステージ分類、リンパ節転移の有無などの臨床病理学的事項とMUC4発現との関連性を検討し、MUC4発現の予後因子としての有用性を検討した。

その結果、以下の知見が得られた。

- ①MUC4 は正常口腔粘膜上皮には発現せず OSCC105例のうち61例(41%)に発現していた。
- ②MUC4発現群(61例)の無病生存率および全生存率は、MUC4陰性群(89例)より有意に低下していた($p < 0.0001$ 、 $p = 0.0001$)。
- ③腫瘍死に対する単変量解析では、MUC4発現($P = 0.0002$)、腫瘍部位(上顎歯肉または口底、 $P = 0.017$)、リンパ節転移($P = 0.012$)、ステージ分類($P = 0.026$)、びまん性浸潤増殖($P = 0.003$)が統計学的に有意な予後不良因子であった。
- ④変数減少ステップワイズ法による多変量解析において、MUC4発現($P = 0.0015$)と、びまん性浸潤増殖(YK分類4型、 $P = 0.018$)が独立したOSCCの有意な予後不良因子であった。
- ⑤MUC4陽性群は、治療後の局所再発($p = 0.017$)および後発リンパ節転移($p = 0.0001$)の発現と有意に相関していた。

本研究により、MUC4発現は、OSCC症例における新規の独立した予後不良因子であることが初めて示され、MUC4の発現を示すOSCC症例は、嚴重な予後観察が必要である。またMUC4発現は治療法を選択や予後の予測の際に有用であり、将来の分子標的治療のターゲットとしても有用であることが示唆された。

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。

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 149号		学位申請者	若松 常信
審査委員	主査	中村 典史	学位	博士(医学・ <u>歯学</u> ・学術)
	副査	島田 和幸	副査	宮脇 正一
	副査	向井 洋	副査	佐藤 強志

主査および副査の5名は、平成23年10月14日、学位申請者 若松 常信 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 一次治療を行った症例とはどのような症例をいうのか？

(回答) 鹿児島大学病院口腔外科で初回治療(手術等)を行った症例である。

質問2) 論文中の結果にある免疫組織化学的染色写真の生検部位はどこか？

(回答) 舌の生検組織の免疫組織化学的写真である。

質問3) 分化度の区別はどのようにしたのか？

(回答) WHOの分化度の分類により母細胞との類似性から高分化、中等度、低分化に分類した。

質問4) 口腔癌のセンチネルリンパ節はどこか？

(回答) 舌癌、口底癌では顎下リンパ節、上顎癌では上内頸静脈リンパ節に転移が多いといわれているが、癌の発生部位や組織型の違いにより転移部位や頻度が異なるといわれている。

質問5) 咽頭癌や食道癌などに対してもMUC4は予後因子となりうると思うか？

(回答) そのように考えている。

質問6) MUC4の発現・非発現を規定するものは何だと考えるか？

(回答) はっきりとしたものはないが、発癌過程におけるジェネティック及びエピジェネティックな因子で規定されていると考える。

質問7) 腫瘍発生部位を2群にわけているが、どうしてこの2群にわけたのか？

(回答) 事前の解析結果より予後不良群(上顎歯肉・口底)とそれ以外の群で分けた。

質問8) MUC4は口腔癌の予後不良因子であるとのことだが、これを今後どのように臨床に生かしていくつもりか？

(回答) MUC4発現が陽性の症例は高率にリンパ節転移をきたし、後発転移も起こすことから、生検組織でMUC4が陽性である症例は積極的に予防的頸部郭清術を施行した方がよいと考える。また、MUC4発現は局所再発のリスクファクターでもあるので、MUC4発現の有無は外科的切除時のサージカルマージンの設定に際しても有用な情報になると思われる。さらに、MUC4発現は治療後の再発・転移を予測できることから、MUC4陽性症例は予後観察の間隔を短くし、MRIやエコー等のルーチンの検査の間隔を短くするなど、嚴重な経過観察が望まれる。

最終試験の結果の要旨

質問 9) 他癌でも MUC4 は予後不良因子として報告されているが、分子標的薬のターゲットとしての研究開発の現状はどのようなものか？

(回答) 現在、上市されている MUC4 を標的とした分子標的薬はないが、本研究の結果や他癌や基礎的な研究からも、MUC4 が分子標的薬の有望なターゲットとなり得ることは明白であり、分子標的薬を題材とした数多くのレビュー論文でもたびたび指摘されている。現在まで報告はないが、今後は治験等が開始される可能性はあると思われる。また、MUC4 は HER2 と相互作用し、その過剰発現がハーセプチンの感受性に影響を及ぼすことが報告されている。このことから、MUC4 は抗癌剤耐性に何らかの影響を及ぼしている可能性があると考えている。

質問 10) ムチンには多数の種類があると思うが、MUC4 を選択した理由は何か？

(回答) 肺癌、膵癌、胆管癌などの他癌で研究されているためである。

質問 11) MUC4 以外に口腔扁平上皮癌で研究されているムチンはあるのか？

(回答) MUC1 の研究が行われている。

質問 12) MUC4 の発現率(41%)が低い印象を受けるが、どう考えるか？

(回答) 正常口腔扁平上皮細胞において、MUC4 は発現しないため、少しでも発現すると異常と考えている。

質問 13) 最も MUC4 との相関がある臨床病理学的事項はなにか？

(回答) 変数減少ステップワイズ法による多変量解析では浸潤様式が最も相関が認められた。

質問 14) 口腔癌の治療計画を立てる時にどのような参考になるか？

(回答) 予防的頸部郭清術の適応の決定や腫瘍切除時のサージカルマージンの設定、予後観察の間隔の決定等の参考になると考える。

質問 15) 正常口腔粘膜上皮はどの部位から採取しているのか？

(回答) 生検組織と同一検体で癌組織から離れた異型の認められない口腔粘膜上皮である。

質問 16) 腫瘍組織全体の中で MUC4 染色陽性部分の割合は多様であるが、どのようにカウントしたのか？

(回答) 全体の腫瘍細胞における MUC4 染色陽性細胞の割合で計算している。

質問 17) MUC4 と転移との関係をどのように説明できるのか？

(回答) MUC4 の癌細胞における過剰発現は、癌細胞の免疫機構からのエスケープや血管内皮細胞との接着による癌細胞の血管外への浸潤、増殖、転移を引き起こすため、リンパ節転移や遠隔転移に促進的に働くと考える。

質問 18) 今回の MUC4 の研究結果は臨床材料から得られたものであるが、*in vitro* での研究は行われているのか？

(回答) 口腔扁平上皮癌においては、まだ行われていないので今後の課題であると考えている。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(歯学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。