

口腔がんにおける Vasohibin family の発現・機能解析

[1] 組織

代表者：樋田 京子 (北海道大学歯学研究科)

対応者：佐藤 靖史 (東北大学加齢医学研究所)

分担者：大賀 則孝 (北海道大学歯学研究科)

秋山 廣輔 (北海道大学歯学研究科)

樋田 泰浩 (北海道大学医学研究科)

研究費：物件費 10 万円，旅費 10 万円

[2] 研究経過

(本研究の目的) 血管新生が複雑で多様なメカニズムで制御されていることが近年報告され、治療経過の把握や治療方針の決定に有用なバイオマーカーの必要性は高まっている。本共同研究では、Vasohibin の口腔癌バイオマーカーとしての可能性を探るために Vasohibin ファミリーの口腔癌における発現解析をおこない、腫瘍血管新生との関連、病期分類 stage などの臨床パラメータや予後との関連について明らかにする。

(本研究の概要) 口腔がんは進行した場合、機能的、審美的にも著しい QOL の低下をもたらす。そのため、口腔がんの早期発見や治療方針の決定に有用なバイオマーカーが必要とされている。Vasohibin-1 (VASH1) は血管内皮増殖因子 VEGF-A によって血管内皮細胞において誘導される分子で、血管新生においてネガティブフィードバック調節機構を担う血管新生抑制因子として知られている。近年、乳がん、肝細胞がん、前立せんがん等様々ながんにおいて VASH1 の発現が予後と関連していると報告されている。

しかしながら口腔扁平上皮癌における VASH1 の発現と予後との関連は不明である。そこで本共同研究では、これまで北海道大学病院歯科診療センターにおいて口腔癌手術を受けた患者を対象に、各症例のパラフィンブロックから組織切片を作成し、免疫組織染色を実施、口腔扁平上皮癌における VASH1 の発現と臨床病理学的因子や予後との解析を行った。研究打ち合わせとして加齢医学研究所対応者 佐藤靖史教授とは、平成 25 年複数の学会会期中に代表者 樋田と打ち合わせを行い、研究を行ってきた。分担研究者の秋山が平成 26 年 1 月 11 日仙台におい

て打ち合わせを行い、進捗状況の報告と今後の方針の確認を行った。

[3] 成果

(3-1) 研究成果：本年度は以下に示す研究成果を得た。1995 年～2008 年に北海道大学病院で切除した口腔扁平上皮癌 33 症例をもちいて、CD31 と VASH1 の組織免疫染色を行い、VASH1 発現を Image J により算出した。各症例における VASH1 の発現と臨床病理学的因子や予後との関連について統計学的解析を行った。まず、第一に非がん部血管では VASH1 は染色されなかったのに対し、腫瘍血管内皮では VASH1 が強く染色された。(図 1, 2)

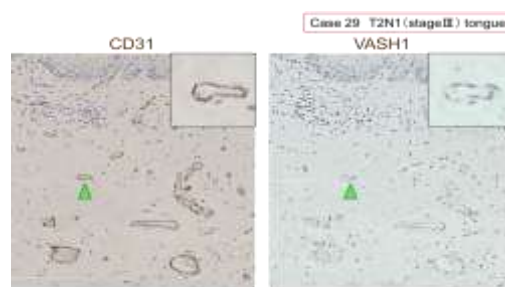


図1 非がん部血管ではVASH1は発現していなかった



図2 腫瘍血管におけるVASH1の発現

次に、今回行った口腔扁平上皮癌 33 症例における腫瘍血管の VASH1 発現と臨床病理学的因子との関連を解析したが相関がなかった。(図 3)

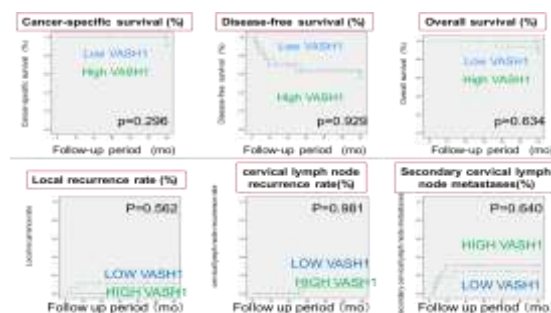


図3 腫瘍血管におけるVASH1の発現と予後との関連解析

本解析において腫瘍組織における VASH1 は腫瘍血管内皮細胞だけではなく、血管以外の間質細胞にも染色された。(図4)

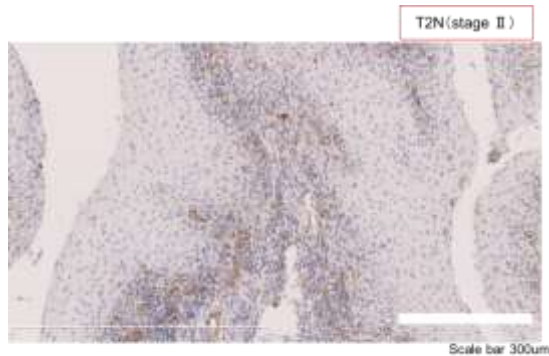


図4 腫瘍組織におけるVASH1の発現

そこで腫瘍組織における VASH1 の発現と臨床病理学的因子の関連解析を行った。腫瘍組織における VASH1 の発現は Disease free survival と有意に相関があり ($p=0.018$) Secondary cervical lymph node metastasis rate とも相関傾向にあった。 ($p=0.086$) (図5)

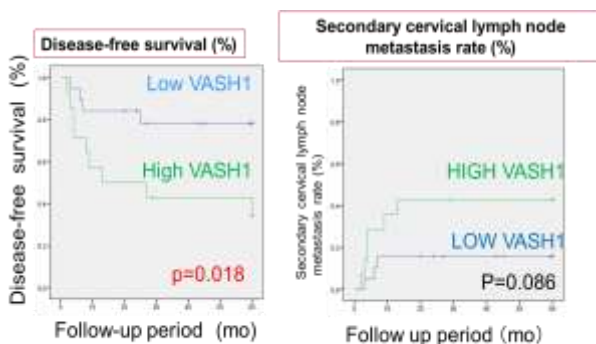


図5 腫瘍組織におけるVASH1の発現と予後との関連解析

(3-2) 波及効果と発展性など

口腔癌における VASH1 高発現群と低発現群は Disease free survival に有意な差があり、Secondary cervical lymph node metastasis rate に差があることがわかった。このことは、口腔癌において Vasohibin1 は予後予測因子として有用なバイオマーカーとなる可能性があることが示唆された。今後症例を増やしてより詳細な解析を進める予定である。また、腫瘍組織における血管内皮以外の VASH1 陽性細胞の解析、同定も進めていく予定であり、これまで報告の無かった血管内皮細胞以外における VASH1 の役割についても、解明が期待される。

[4] 成果資料

1. 鳥居ちさほ, 大賀則孝, 秋山廣輔, 間石奈湖, 北條敬之, 大廣洋一, 小野貢伸, 戸塚靖則, 鄭 漢忠, 樋田泰浩, 進藤正信, 佐藤靖史, 樋田京子: 口腔扁平上皮癌における新規予後因子 Vasohibin-1, 第46回北海道病理談話会, 2013 (札幌)
2. 鳥居ちさほ, 大賀則孝, 秋山廣輔, 間石奈湖, 北條敬之, 大廣洋一, 小野貢伸, 戸塚靖則, 鄭 漢忠, 樋田泰浩, 進藤正信, 佐藤靖史, 樋田京子: 口腔扁平上皮癌における新規予後因子Vasohibin-1の発現解析, 第72回日本癌学会学術総会, 2013 (横浜)