

口腔がんにおける Vasohibin ファミリーの発現・機能解析

[1] 組織

代表者：樋田 京子

(北海道大学遺伝子病制御研究所)

対応者：佐藤 靖史 (東北大学加齢医学研究所)

分担者：秋山 廣輔

(北海道大学遺伝子病制御研究所)

間石 奈湖

(北海道大学遺伝子病制御研究所)

樋田 泰浩 (北海道大学医学研究科)

鳥居ちさほ

(北海道大学遺伝子病制御研究所)

研究費：旅費 150,160 円

消耗品費 149,840 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ており、がんの治療方針の決定や治療経過の把握に有用なバイオマーカーが期待されている。本共同研究では、Vasohibin の口腔がんバイオマーカーとしての可能性を探ることを目的に、Vasohibin ファミリーの口腔がん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相関について明らかにする。

(本研究の概要) 口腔がんはその発生部位の解剖学的、機能的な面から、進行した場合に著しい 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、前立腺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ことが報告されている。

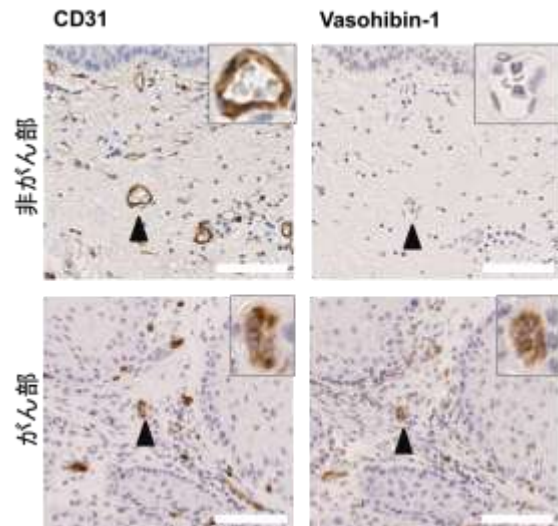
しかしながら、口腔扁平上皮癌における VASH1 の発現と予後との関連についてはいまだ不明である。そこで本共同研究では、これまで北海道大学病院歯科診療センターにおいて手術を受けた口腔がん患者を対象に、各症例のパラフィンブロックから組織切片を作成し、免疫組織染色を行い、口腔扁平上皮癌における VASH1 の発現と臨床病理学的因子や予後との関連について解析を行った。

研究を遂行するにあたり、代表者 樋田は加齢医学研究所対応者 佐藤靖史教授と平成 26 年の学会会期中に複数回打ち合わせを行った。分担研究者の間石、鳥居が平成 27 年 1 月 10 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

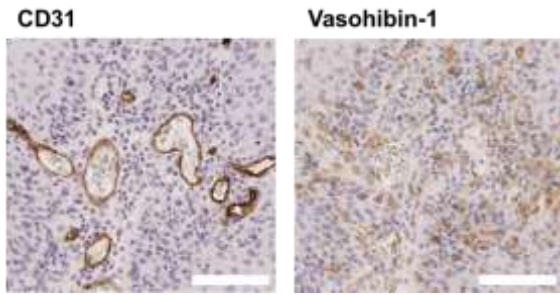
(3-1) 研究成果：本年度は以下に示す研究成果が得られた。1995 年～2008 年に北海道大学病院で切除された口腔扁平上皮癌 33 症例を用いて、CD31 と VASH1 の組織免疫染色を行った。腫瘍血管における VASH1 発現は、CD31 陽性血管における VASH1 陽性血管数の割合を求めて算出した。腫瘍組織全体における VASH1 の発現は、Image J を用いて算出した。各症例における VASH1 の発現と臨床病理学的因子や予後との関連について統計学的解析を行った。

まずはじめに、非がん部では VASH1 の発現が認められないのに対し、癌部では VASH1 の発現が認められた (図 1)。



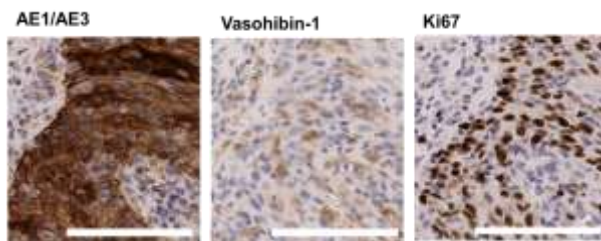
(図 1：非がん部、がん部の CD31 陽性血管における Vasohibin 染色像)

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、有意な相関は得られなかった。本解析において VASH1 は CD31 陽性腫瘍血管内皮細胞以外の細胞にも染色された (図 2)。



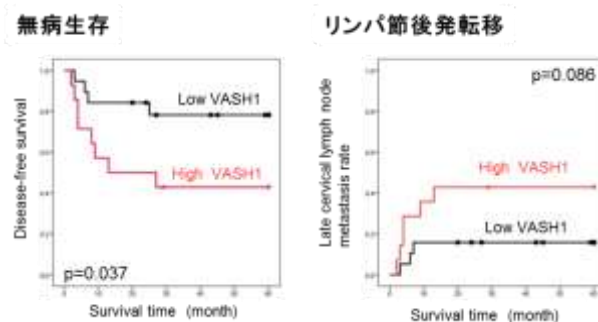
(図 2 : 腫瘍血管以外の Vasohibin 染色像)

血管以外の VASH1 陽性細胞を同定するため、腫瘍細胞のマーカーとして使われる AE1/AE3 と Ki67 の組織免疫染色を行った。その結果、VASH1 陽性細胞の一部は、AE1/AE3 陽性かつ Ki67 陽性腫瘍細胞であることがわかった (図 3)。



(図 3 : Vasohibin 陽性細胞における AE1/AE3, Ki67 染色像)

腫瘍組織全体における VASH1 の発現と臨床病理学的因子の相関について解析した。腫瘍組織における VASH1 の発現は無病生存 (Disease-free survival) と有意に相関があり ($p=0.037$)、さらにリンパ節後発転移 (Secondary cervical lymph node metastasis rate) とも相関傾向にあった ($p=0.086$) (図 4)。



(図 4 : 腫瘍組織における VASH1 発現と予後との関連)

(3-2) 波及効果と発展性など

口腔がんにおける VASH1 高発現群と低発現群は Disease free survival に有意な差があり、さらに Secondary cervical lymph node metastasis rate にも違いがあることがわかった。このことから、口腔がんにおいて 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。また、口腔がんにおいて腫瘍血管以外に腫瘍細胞においても VASH1 が発現していることが示唆され、腫瘍細胞が分泌する 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, 進藤正信, 秋山廣輔, 樋田泰浩, 大賀則孝, 間石奈湖, 大廣洋一, 小野貢伸, 戸塚靖則, 松野吉弘, 北川善政, 鄭 漢忠, 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としての Vasohibin-1, 第 110 回北海道癌談話会例会, 2014.9.13 (札幌) 口演 (一般)

2 鳥居ちさほ, 進藤正信, 秋山廣輔, 樋田泰浩, 大賀則孝, 間石奈湖, 大廣洋一, 小野貢伸, 戸塚靖則, 松野吉弘, 北川善政, 鄭 漢忠, 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としての Vasohibin-1, 第 79 回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 2014.6.19-20 (札幌) ポスター

3 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, 北川善政, 鄭 漢忠, 樋田泰浩, 進藤正信, 松野吉弘, 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としての Vasohibin-1, 第 103 回日本病理学会総会, 2014.4.24 (広島) ポスター

4 Chisaho Torii, Noritaka Ohga, Kosuke Akiyama, Nako Maishi, Takayuki Hojo, Yoichi Ohiro, Mitsunobu Ono, Yasunori Totsuka, Kanchu Tei, Yasuhiro Hida, Masanobu Shindoh, Yasufumi Sato, Kyoko Hida: Vasohibin-1 as a novel prognostic factor in oral squamous cell carcinoma, The 18th International Vascular Biology Meeting, 2014. 4.14-17, Kyoto, Japan ポスター