

## 学位論文抄録

唾液腺癌および口腔扁平上皮癌の進展におけるミッドカインの役割の解明  
(Biological significances of midkine in the progression of salivary gland carcinoma  
and oral squamous cell carcinoma)

太田 智子

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻顎口腔病態学

指導教員

篠原 正徳 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻顎口腔病態学

安東 由喜雄 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻病態情報解析学

## 学位論文抄録

**【目的】** ミッドカイン(MK)は、ヘパリン結合性タンパク質であり、様々な癌において高発現していることが知られている。一方、頭頸部癌は、過去 30 年間で明らかな生存率の改善を認めていない予後不良な疾患である。頭頸部癌の多くを占める口腔扁平上皮癌(OSCC)においては MK の高発現が報告されているが、唾液腺癌をはじめとした他の頭頸部癌では MK の発現動態は不明である。また、MK の頭頸部領域の癌の進展におけるその役割には未だ不明な点が多い。そこで、本研究では、頭頸部領域において、特に唾液腺癌および OSCC を対象として、MK の臨床的意義や機能を明らかにすることを目的とした。

**【方法】** 唾液腺腫瘍のうち、悪性腫瘍である腺様嚢胞癌(ACC:15 例)と粘表皮癌(MEC:15 例)、良性腫瘍である多形腺腫(PA:15 例)の組織(平均年齢 57.6 ± 14.47、男性 11 例、女性 34 例)での MK タンパク質の発現を、免疫組織化学染色法やウエスタンブロット法により検討した。さらに、OSCC 細胞株 Sa-3 および ACC 細胞株 ACC-S 細胞において、siRNA を用いて MK の発現を抑制し、MTS 法による細胞増殖活性の検討を行った。また、Sa-3 細胞における、細胞周期およびアポトーシス解析には、フローサイトメリー法を、細胞周期およびアポトーシスに関連する遺伝子の発現解析には、リアルタイム RT-PCR 法やウエスタンブロット法を用いた。血管新生の評価は、抗 CD31 抗体による免疫組織化学染色の結果から微小血管密度(MVD)を算出することでを行い、MK 発現と血管新生との関係について検討した。

**【結果】** 唾液腺腫瘍組織において、悪性腫瘍である ACC と MEC では、良性である PA と比較して有意に MK の発現は高かった。OSCC 細胞株である Sa-3 細胞では、MK の発現を抑制すると、Cyclin D1、Cyclin E1 発現の低下および p21 発現の上昇を介して、増殖は抑制されると同時に、Bcl-xL 発現低下とともにアポトーシスが誘導されることが明らかとなった。一方、ACC 細胞株である ACC-S 細胞では、MK 発現を抑制しても細胞増殖活性に変化は認められなかった。唾液腺腫瘍組織において、MK が高発現している症例ほど有意に高い MVD 値を示した。

**【考察】** 唾液腺癌において、OSCC や他の癌と同様に、MK は高発現しており、血管新生を促進している可能性が示された。一方、OSCC では MK は細胞生存に働いていることが示された。MK は多彩な機能を介して唾液腺癌や OSCC の進展に関与しているものと考えられた。

**【結論】** MK は頭頸部癌進展において重要な役割を果たしており、唾液腺癌や OSCC において、MK を標的とした治療が有効である可能性が示された。