

## 太田智子氏の学位論文の要旨

### 論文題目

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)

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、細胞の増殖、生存、遊走などの性質に影響を与えている。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 高発現の報告はあるが、唾液腺腫瘍を含む他の頭頸部癌では、MK の発現動態や腫瘍進展における役割は不明である。本研究では唾液腺腫瘍および OSCC を対象として、MK の臨床的意義を検討し、代表的な培養細胞株を用いて細胞周期、アポトーシス、血管新生などにおける MK の生物学的役割を解析した。

唾液腺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  $57.6 \pm 14.47$ 、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すると、悪性腫瘍である ACC と MEC では、良性の PA と比較して有意に MK の発現は高かった。また、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。細胞周期およびアポトーシス解析にはフローサイトメトリー法を、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て評価すると、Sa-3 細胞では MK の発現抑制により CyclinD1、CyclinE1 発現の低下および p21 発現の上昇が認められ、細胞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た。一方、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。さらに、MK 発現と血管新生との関係について、抗 CD31 抗体による免疫組織化学染色で微小血管密度 (MVD) を評価すると、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。このように、唾液腺悪性腫瘍では他の腫瘍と同様に MK は高発現しており、血管新生を促進し細胞増殖に寄与している可能性が示され、OSCC では MK はアポトーシス阻害から細胞生存に働いていることが示された。

審査において、1) MK の免疫組織学的解析法、評価法および統計処理法、2) ACC と OSCC に対する MK 作用の差異、3) MK の細胞増殖作用における細胞内シグナルとの関係、4) 炎症や血管新生における MK の果たす役割、5) 異なる細胞株や腫瘍によって MK の作用が異なる理由などについて活発な質疑が行われ、申請者からは適切な回答が得られた。

本論文は MK が頭頸部癌の進展において多彩な機能を介して生物学的に重要な役割を果たしていることを示し、MK を標的とした治療が有効である可能性を示し、学位論文に相応しいと評価された。

審査委員長

乳腺・内分泌外科担当教授

岩瀬 弘敬

審査結果

学位申請者名： 太田 智子

専攻分野： 顎口腔病態学

学位論文名： 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)

指導教官名： 篠原 正徳 教授  
安東 由喜雄 教授

判定結果：

Ⓚ

不可

不可の場合： 本学位論文名での再審査

可

不可

平成 24 年 2 月 7 日

審査員長 乳腺・内分泌外科学担当教授

岩瀬 弘敏

審査委員 消化器外科学担当教授

馬場 秀夫

審査委員 頭頸部感覚病態学担当教授

湯本 英二

審査委員 分子病理学担当准教授

今村 隆寿