

論文内容の要旨

報告番号	空欄	氏名	栗原 都
Protumoral roles of melanoma inhibitory activity 2 in oral squamous cell carcinoma 口腔扁平上皮癌におけるmelanoma inhibitory activity 2(MIA2)の腫瘍促進性			

論文内容の要旨

これまでわれわれは melanoma inhibitory activity (MIA) が口腔扁平上皮癌 (OSCC) において VEGF 系を介して腫瘍血管新生・リンパ管新生を促進することを明らかにしてきた。MIA2 は新規 MIA 遺伝子ファミリーとして同定された分泌タンパクであり、正常では肝細胞に特異的に発現し、正常組織では肝細胞に特異的に発現し、肝炎や肝の線維化に伴い発現亢進するが、メラノーマ、肝細胞癌および大腸癌では発現は低下し、癌抑制性に作用することが報告されている。今回、OSCC における MIA2 の機能について検討した。

93 例の OSCC 患者標本を用いて免疫組織化学にて MIA2 発現を検討したところ 62 例 (66.8%) に MIA2 発現を認め、かつ MIA2 発現は腫瘍の局所進展および頸部リンパ節転移と関連を認めた。MIA2 発現とリンパ球浸潤様式を調べたところ、MIA2 発現は腫瘍間のリンパ球浸潤と逆相関を認め、調節性 T 細胞の相対的増加により、腫瘍免疫が抑制される可能性が示唆された。また、MIA2 発現を認める OSCC 高転移株 HSC3 と MOLT-3 リンパ球を共培養しその影響を調べたところ、MIA2 は T リンパ球の癌細胞層への浸潤を阻害した。ヒト OSCC 組織にて MIA2 は局所浸潤とリンパ節転移との関係を示したため、MIA2 knockdown を行い、HSC3 細胞の増殖能、浸潤能、アポトーシスへの影響を検討した。その結果、MIA2 は OSCC 細胞の浸潤を促進し、アポトーシスを抑制するが、増殖能には影響を与えなかった。

次に、MIA2 の血管新生、リンパ管新生における役割を検討するため、VEGF family への影響を検討した。HSC3 に対して MIA2 knockdown を行うと VEGF、VEGF-C、VEGF-D の発現は抑制され、VEGF-C、VEGF-D の発現低下は p38 および ERK1/2 の抑制により生じることが示唆された。MIA2 の受容体を同定するため、免疫沈降法を用いて integrin α 4、 α 5 との関係を検討した。MIA2 は HSC3 で integrin α 4 と α 5 の両者に結合するが、 α 4 により高い親和性を示した。integrin α 4 の knockdown では p38 のリン酸化が抑制され、アポトーシスが亢進する一方、integrin α 5 knockdown では JNK のリン酸化が減少し、アポトーシスが抑制された。以上より、MIA2 は癌細胞のアポトーシス抑制、浸潤能の促進、リンパ球浸潤抑制および血管新生の促進をもたらす、OSCC において癌促進因子として作用することが明らかとなった。