

甲 第 号

栗原 都 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲第	号	氏名	栗原 都
論文審査担当者	委員長		教授	浅田 秀夫
	副委員長		教授	細井 裕司
	委員		教授	桐田 忠昭
	委員		准教授	山崎 正晴
	委員		教授	國安 弘基
	(指導教員)			

主論文

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

Miyako Kurihara, Tadaaki Kirita, Tomonori Sasahira, Hitoshi

Ohmori, Sayako Matsushima, Kazuhiko Yamamoto, Anja Katrin

Bosserhoff and Hiroki Kuniyasu

British Journal of Cancer.

第108巻 第7号 1460頁～1469頁

2013年4月発行

論文審査の要旨

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、肝炎・肝硬変で発現亢進する。一方、メラノーマ、肝細胞癌および大腸癌では発現が低下することから、その作用は腫瘍抑制性と考えられている。本研究では、口腔扁平上皮癌 (OSCC) における MIA2 の機能について検討している。

93 例の OSCC 患者標本を用い免疫染色により MIA2 発現を検討したところ、66.8%に MIA2 発現を認め、中等度以上の発現は局所進展および頸部リンパ節転移と相関が認められた。また、MIA2 発現は腫瘍内リンパ球浸潤と逆相関を示し、宿主腫瘍免疫に対する抑制作用が示唆された。さらに、OSCC 細胞株 HSC3 における MIA2 ノックダウンの検討により、MIA2 は浸潤促進、アポトーシス抑制、VEGF family の発現促進を示すことが明らかになった。

MIA2 の受容体はこれまで同定されていなかったが、免疫沈降によりインテグリン $\alpha 4$ および $\alpha 5$ との結合性が認められた。さらに HSC3 細胞でそのシグナルを検討すると、MIA2-インテグリン $\alpha 4$ -p38 リン酸化シグナルはアポトーシスを抑制し、VEGF family 発現促進をもたらすのに対し、MIA2-インテグリン $\alpha 5$ -JNK リン酸化シグナルはアポトーシスを誘導した。

本研究は、MIA2 が OSCC においては腫瘍促進性に作用することを明らかにして、MIA2 が OSCC に対する新たな治療標的となりうる可能性を示唆しており、今後の発展が期待できる有意義な研究であると評価できる。

参 考 論 文

1. Atrophic change of tongue papilla in 44 patients with Sjogren syndrome.
Yamamoto K, Kurihara M, Matsusue Y, Komatsu Y, Tsuyuki M, Fujimoto T, Nakamura S, Kirita T
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 107(6):801-5, 2009
2. Fate of developing tooth buds located in relation to mandibular fractures in three infancy cases.
Yamamoto K, Matsusue Y, Murakami K, Horita S, Matsubara Y, Kuraki M, Kurihara M, Imai Y, Sugiura T, Kirita T
Dent Traumatol 26(4):353-6, 2010
3. Maxillofacial fractures resulting from falls
Yamamoto K, Kuraki M, Kurihara M, Matsusue Y, Murakami K, Horita S, Sugiura T, Kirita T
J Oral Maxillofac Surg 68(7):1602-7, 2010
4. HMGB1 attenuates anti-metastatic defence of the liver in colorectal cancer.
Luo Y, Ohmori H, Fujii K, Moriwaka Y, Sasahira T, Kurihara M, Tatsumoto N, Sasaki T, Yamashita Y, Kuniyasu H
Eur J Cancer 46(4):791-799, 2010
5. MIA-dependent angiogenesis and lymphangiogenesis are closely associated with progression, nodal metastasis and poor prognosis in tongue cell carcinoma
Sasahira T, Kirita T, Kurihara M, Yamamoto K, Bhawal UK, Bosserhoff AK, Kuniyasu H
Eur J Cancer 46:2285-2294, 2010.
6. Downregulation of runt-related transcription factor 3 associated with poor prognosis of adenoid cystic and mucoepidermoid carcinomas of the salivary gland.
Sasahira T, Kurihara M, Yamamoto K, Bhawal UK, Kirita T, Kuniyasu H
Cancer Sci 102(2):492-497, 2011

7. The roles of HMGB1 related angiogenesis and lymphangiogenesis in oral cancer
Sasahira T, Yamamoto K, Kurihara M, Bhawal UK, Chihara Y, Kirita T,
Kuniyasu H
Oncol Rev 5:49-55, 2011
8. Association of candy weight loss rate with whole saliva flow rates.
Yamamoto K, Matsusue Y, Komatsu Y, Kurihara M, Nakagawa Y, Kirita T
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 112(1):e10-4, 2011
9. Downregulation of miR-126 induces angiogenesis and lymphangiogenesis by
activation of VEGF-A in oral cancer.
Sasahira T, Kurihara M, Bhawal UK, Ueda N, Yamamoto K, Kirita T,
Kuniyasu H.
Br J Cancer 107(4):700-6, 2012.
10. Trk are novel oncogenes involved in the induction of neovascularization, tumor
progression, and nodal metastasis in oral squamous cell carcinoma.
Sasahira T, Ueda N, Yamamoto K, Bhawal UK, Kurihara M, Kirita T,
Kuniyasu H.
Clin Exp Metastasis 30(2):165-76, 2013
11. Tropomyosin receptor kinases B and C are tumor progressive and metastatic marker
in colorectal carcinoma.
Sasahira T, Ueda N, Kurihara M, Matsushima S, Ohmori H, Fujii K, Bhawal
UK, Yamamoto K, Kirita T, Kuniyasu H.
Hum Pathol 44(6):1098-106, 2013.
12. Possible peripheral mechanism for taste disorder in rats administered S-1.
Aoki K, Obata K, Kurihara M, Kuniyasu H, Kirita T, Takaki M
Int J Clin Oncol, in press.
13. 口腔乾燥患者における保湿ジェルの効果
山本一彦、仲川卓範、露木基勝、堀田聡、栗原都、井上公秀、前田雅
彦、山川延宏、桐田忠昭
日本口腔粘膜学会雑誌 11(1): 1-7, 2005.

14. 外歯瘻の臨床検討

松末友美子、山本一彦、松原有里、上田順宏、川島渉、小松祐子、
栗原都、山中康嗣、桐田忠昭
日本口腔診断学会雑誌 20(2): 279-285, 2007.

15. 鰓嚢胞の2例

栗原都、山本一彦、露木基勝、梶原淳久、村上国久、石田純一、松末
友美子、桐田忠昭
日本口腔診断学会雑誌 20(2): 378-383, 2007.

16. 口腔内に生じた疣贅型黄色腫の2例

村上和宏、山本一彦、杉浦勉、今井裕一郎、栗原都、鳶岡英起、西紗
善子、桐田忠昭
日本口腔診断学会雑誌 21(1): 95-99, 2008.

17. スポーツに起因する顔面骨骨折の臨床的検討

山本一彦、仲由記、松原有里、松末友美子、上田順宏、徳宮元富、
川島渉、小松祐子、栗原都、石田純一、今井裕一郎、桐田忠昭
口腔学顔面外傷 5(2): 70-76, 2006.

18. 死体腎移植後に発症した重症歯性感染症の1例

堀田聡、今井裕一郎、青木久美子、栗原都、倉木美穂、桐田忠昭
障害者歯科 30(4): 572-576, 2009.

19. 生イカの精莢による口腔粘膜刺傷の1例

下村忠弘、山本一彦、栗原都、柳生貴裕、高野梨沙、桐田忠昭
口腔口腔外科学会雑誌 58(10): 600-603, 2012.

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに頭頸部腫瘍学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 25 年 11 月 12 日

学位審査委員長

皮膚病態医学

教 授 浅田 秀夫

学位審査副委員長

耳鼻咽喉・頭頸部機能制御医学

教 授 細井 裕司

学位審査委員

口腔・顎顔面機能制御医学

教 授 桐田 忠昭

学位審査委員

臨床検査医学

准 教 授 山崎 正晴

学位審査委員（指導教員）

分子腫瘍病理学

教 授 國安 弘基