



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	High-Expression of AMAP1 and EPB41L5 Proteins Correlates with Lymph Node Metastasis and Survival Rate after Surgical Therapy of HNSCC. [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	佐藤, 宏紀
Description	配架番号 : 2093
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11221号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/55489
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Hiroki_Sato_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 佐藤 宏紀

主査 教授 佐邊 壽孝
審査担当者 副査 教授 野口 昌幸
副査 准教授 濱田 淳一
副査 教授 福田 諭

学 位 論 文 題 名

High-Expression of AMAP1 and EPB41L5 Proteins Correlates with
Lymph Node Metastasis and Survival Rate after Surgical Therapy of HNSCC.
(AMAP1、EPB41L5 蛋白の高発現は頭頸部癌における
リンパ節転移および術後の生存率と相関する)

頭頸部癌治療として、手術療法、放射線療法、薬物療法を組み合わせた集学的治療が行われている。それぞれの方法論には技術的な進歩は見られるものの、この 20～30 年間、患者の予後と生存性に著しい改善は認められない。頭頸部癌患者の予後や生存性を規程する主因子は、初期治療後の周辺臓器への浸潤、局所や遠隔部での再発の有無である。早期発見や初期治療法が著しく進展した現在において、今後必要なことは、初期治療が比較的効果的であったと考えられる癌であっても何故、局所や遠隔部に再発するのかに対する分子生物学的な根本的理解であり、それに基づく、再発予測、再発予防、並びに、再発部に対する治療法の確立である。

頭頸部癌の 90%以上に上皮成長因子受容体（EGFR）が過剰発現しており、分子標的として注目されている。Sabe の研究グループは、悪性度の高い乳癌細胞において、低分子量 G 蛋白質 Arf6 の発現が亢進しており、浸潤転移の中核的シグナル経路を形成している事を報告している。その際、Arf6 は EGFR-GEPI100-Arf6-AMAP1 シグナル経路を形成する。病理標本の解析から、これらのシグナル経路因子群の高発現が乳癌の悪性度と統計的有意に相関することも明らかにされている。

癌は組織特異的疾患であり、細胞内シグナル経路自身も組織や細胞種ごとの多様性を示す場合が多い。EGFR を過剰発現する頭頸部癌細胞では、EGFR シグナル経路が増殖、浸潤・転移に深く関与していることは報告されているが、その詳細な分子機構は不明である。一方、Hofman らは、病理組織検体における cortactin の過剰発現と頭頸部癌の浸潤性との関連性を指摘している。cortactin は AMAP1 の結合相手であり、実際、AMAP1-cortactin の結合を阻害すると乳癌の浸潤転移が阻止される。従って、頭頸部癌の悪性度進展において、Arf6 経路の関与の有無を調べる事は興味深いと考えられた。

まず予備実験として、複数の頭頸部扁平上皮癌細胞株における EGFR, GEPI100, Arf6, AMAP1, 並

びに、AMAP1 の結合相手である cortactin と EPB41LE5 の蛋白発現を western blot 法で調べたところ、細胞間において発現量のばらつきはあるものの全細胞株に発現していた。次に、GEP100、Arf6、AMAP1、EPB41L5 それぞれの蛋白質発現を siRNA 法によりを抑制したところ、すべてに浸潤能の低下を認めた。その中で、SCC-9 細胞株が GEP100, Arf6, AMAP1, cortactin, EPB41LE のいずれも最も高く発現しており、上記 siRNA の抑制効果も大きかった。SCC-9 細胞では、AMAP1 と cortactin との結合阻害剤である P4-TAT によっても浸潤能低下が認められた。

次に、1996 年から 2012 年までの北大病院耳鼻咽喉科における頭頸部扁平上皮癌標本 20 例を用いて、免疫組織染色解析を行った。その結果、頸部リンパ節転移陽性群では陰性群と比較して有意に AMAP1 と EPB41L5 の発現が高く ($p=0.022$)、($p<0.001$)、EGFR 高発現群、AMAP1 高発現群と EPB41L5 高発現群において各低発現群と比較して 5 年粗病生存率は統計学的有意に低かった ($p=0.028$)、($p<0.001$)、($p=0.033$)。EGFR/AMAP1 が共に高発現の群は EGFR/AMAP1 がともに低発現の群に比べて有意に 5 年粗生存率が低下していた ($p<0.001$)。EGFR/EPB41L5 の共発現群においても同様の結果であった ($p=0.0038$)。

本研究において、AMAP1 や EPB41L5 の高発現症例において、頸部リンパ節転移に有意差が認められ、無病生存率、粗生存率が有意に低下していることとを明らかにした。従って、AMAP1 や EPB41L5 が頭頸部扁平上皮癌の予後予測バイオマーカーとなる可能性がある。一方、cortactin や GEP100 単独では予後予測マーカーにはならない事も示された。

この論文は、平成 26 年 2 月 3 日に行なわれた学位審査会において高く評価され、今後の頭頸部癌治療に貢献できる素地を持つものと考えられ、期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位も併せ申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。