



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	口腔扁平上皮癌における腫瘍血管マーカーCXCR7の発現と臨床病理学的因子との比較解析 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	柳谷, 美沙
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第12608号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66152
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Misa_Yanagiya_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏名 柳谷 美沙

学位論文題名

口腔扁平上皮癌における腫瘍血管マーカーCXCR7の発現と臨床病理学的因子との比較解析

口腔癌は全腫瘍において約1%と比較的低い発生率を示し、5年平均生存率は約55%といわれている。決して予後の不良な癌ではないが、口腔領域には各種の重要な器官が存在するため、根治的切除後の発語や嚥下などの機能的および審美的障害による患者のQOL低下をきたすことが多い。したがって、患者にとって最善の治療方針を決定することが重要となり、そのためのバイオマーカーが求められている。

腫瘍血管新生は癌の進展や転移に重要で、口腔癌においても血管内皮細胞増殖因子Vascular endothelial growth factor (VEGF) は血管新生を誘導し、癌の進展、転移に重要な役割を果たすことが報告されている。血管内皮細胞は血管新生阻害剤の重要な標的である。近年まで血管内皮細胞は全身の血管で同一の性質をもつと考えられてきたが、我々は腫瘍血管内皮細胞が正常血管内皮細胞と比較して様々な点で異なることを報告してきた。例えば、腫瘍血管内皮細胞には正常血管内皮細胞よりも発現の高い分子が複数あり、CXCR7はその1つである。CXCR7は腎癌や大腸癌など様々な腫瘍の血管内皮細胞において発現が亢進し、腫瘍の悪性化に関与している。口腔癌の癌細胞においてもCXCR7が高発現しているという報告があるが、血管内皮細胞における発現については未だ不明である。そこで本研究の目的は、口腔癌腫瘍血管内皮におけるCXCR7の発現を解析し、腫瘍血管のCXCR7発現と臨床病理学的因子との関連を検討し、口腔癌バイオマーカーとしての有用性を探ることとした。

1996年から2008年に北海道大学病院口腔内科、口腔外科にて外科的切除された口腔扁平上皮癌のうち初発癌に該当する症例を抽出し、血管内皮マーカーCD34の免疫染色の状態が良好な59例を対象とした。CD34染色された組織から、ランダムに10視野選択し、

CD34 陽性血管が特に多い領域として Hot spot を 5 視野選択し、CXCR7 染色を行った連続切片において、同視野の CXCR7 陽性の腫瘍血管の数を計測した。Hot spot における CD34 陽性の全血管数に対して CXCR7 陽性血管の割合を算出し、腫瘍血管の CXCR7 発現割合として評価した。統計学的解析において、各臨床病理学的因子と腫瘍血管における CXCR7 の発現の割合との関連については Mann Whitney-U 検定および Kruskal-Wallis 検定を用い、全生存率および無病生存率は Kaplan-Meier 法により評価し、各群間の有意差を log-rank 検定にて検討した。P < 0.05 を有意な差とした。

癌部から離れた部位を非癌部として定義し癌部と比較した。59 例全体的に非癌部では CD34 で染色された血管の一部にしか CXCR7 発現は認められず、殆どの血管が CXCR7 陰性であった。一方、癌部においては多くの血管が CXCR7 陽性であった。また血管の数についても、CD34 で染色される血管数は非癌部に比べ、癌部の方により多く認められた。腫瘍組織全体が CXCR7 抗体により染色された標本が大多数であったが、なかには癌細胞がほとんど染まらない標本も少数認められた。なお、今回の解析では CXCR7 を発現する血管は、円形状や扁平状とさまざまな形状を示しており、血管の大小や形状によっては CXCR7 発現に差は認められなかった。59 例の癌部と非癌部における CXCR7 を発現する腫瘍血管の割合を算出し比較したところ、癌部において CXCR7 陽性血管の割合は $41.9\% \pm 16.8$ 、非癌部における割合は $18.8\% \pm 17.4$ となり、癌部と非癌部において有意な差が認められた。

各臨床病理学的因子と腫瘍血管における CXCR7 の発現の割合との関連については、T1、T2 症例における CXCR7 陽性血管の割合と T3、T4 症例における CXCR7 陽性血管の割合に有意差があり、腫瘍の大きさと CXCR7 陽性血管の割合との間には有意な正の相関が認められた。また、腫瘍の Stage が高いほど CXCR7 陽性血管の割合が有意に高くなった。他の臨床病理学的因子、年齢や性別、初発部位、初診時のリンパ節転移の有無、頸部リンパ節後発転移および再発や局所再発、癌部の微小血管密度において有意差は認められなかった。

次に、CXCR7 陽性血管の割合が正規分布する事から、CXCR7 陽性血管の割合の中央値により全症例を CXCR7 低発現群と CXCR7 高発現群に 2 群化した。Log-rank 検定にて、CXCR7 発現の程度と、全生存率および無病生存率の間には有意差は認められなかった。全

生存率に関し、120 ヶ月（10 年）の生存率は低発現群で 95%、高発現群で 89%、144 ヶ月（12 年）の生存率は 95%、73%であった。無病生存率はそれぞれ 120 ヶ月で 70%、59%であったが、144 ヶ月では 70%、30%と CXCR7 高発現群の無病生存率は著しく低下した。132 ヶ月（11 年）以上経過後、他病死した症例は 2 例認められたが、口腔癌による原病死症例、さらに頸部リンパ節後発転移と局所再発を認めた症例は 2 ヶ月から 108 ヶ月の間に認められた。

以上の結果より、CXCR7 は口腔癌の腫瘍細胞だけでなく、腫瘍血管にも発現していることが明らかとなった。さらに、原発腫瘍の大きさ（T 分類）と腫瘍血管における CXCR7 の発現に正の相関があることが示された。これまでの我々の報告と合わせると、腫瘍血管内皮細胞に発現する CXCR7 の発現が高い症例においては血管新生が亢進している可能性が高く、腫瘍の悪性度に関与していると考えられる。さらに血管の CXCR7 が血管新生を亢進していると腫瘍細胞の転移が誘導されることから患者の予後にも影響を及ぼすことが示唆される。

今回我々の解析においても、初回手術を受けた口腔癌患者のうち腫瘍血管の CXCR7 の発現が高い症例は術後 120 ヶ月までの期間の間に全生存率、無病生存率が低くなり、リンパ節転移を含む再発がより多くみられる傾向が示された。2 ヶ月から 108 ヶ月の間に原病死症例、頸部リンパ節転移および再発が認められたことから、この期間内の全生存率、無病生存率の差は、原疾患の再発および転移による影響と考えられる。

なお今回、口腔癌の頸部リンパ節転移に関しては腫瘍血管の CXCR7 発現と相関はみられなかった。一方、我々はこれまで癌細胞から分泌される VEGF が血管内皮細胞の CXCR7 発現を亢進させ、血管新生を促進させることを報告している。VEGF は血管新生だけでなくリンパ管新生も誘発することが知られていることから、腫瘍血管の CXCR7 発現が高くなるような微小環境においてはリンパ管新生も促進される可能性が高い。以上より、腫瘍血管 CXCR7 発現はリンパ節転移と相関する可能性は否定できない。今後より多くの症例を用いた解析を進め詳細な検討が必要と思われる。

以上より、本研究により、口腔癌の腫瘍血管内皮における CXCR7 は腫瘍の進展および予後と関連することが示唆され、腫瘍血管 CXCR7 は腫瘍の増大や術後の予後を予測するマーカーとして有用性があり、治療方針の決定に役立つ可能性が示唆された。