

学位論文要約
Extended Summary in Lieu of the Full Text of a Doctoral Thesis

氏 名 : 波多野 貴一
Full Name Hatano Kiichi

学位論文題目 : Overexpression of JAG2 is related to poor outcomes in oral squamous cell
Thesis Title carcinoma

学位論文要約 :
Summary of Thesis

【緒言】

口腔扁平上皮癌 (OSCC) は顎口腔領域にて最も発生頻度の高い悪性腫瘍で、早期では手術加療にて比較的良好な予後が得られるが、全体の 5 年生存率は 50–60% と不良でここ 10 年程大きな改善はみられない。OSCC の治療は顔貌の変化や摂食、嚥下機能の悪化といった QOL の低下を伴い、特に若年層でその影響は大きいとされている。近年 OSCC の発生頻度は増加傾向にあり若年層でも増加傾向にあると報告されている。高齢層と若年層では発癌のメカニズムが異なると考えられており、若年層での発癌・進行の分子病態の解明およびその臨床応用が望まれている。

Notch シグナル伝達経路は系統進化的に極めてよく保存された細胞間情報伝達経路であり、多種類の癌において分化・進行メカニズムに関与していることが知られている。JAG2 は Notch リガンドの 1 つで、近年大腸癌、膵臓癌、子宮内膜癌といった癌腫の進行に関与している可能性が報告されているが、OSCC における JAG2 を対象とした研究は散見されるものの、その詳細については不明な点が多い。そこで、本研究では OSCC における JAG2 の発現がどのような影響を及ぼすかについて検討することとした。

【対象と方法】

- 1) 2005 年 1 月から 2012 年 12 月までに岐阜大学医学部附属病院・歯科口腔外科において根治的手術を行った 91 例の OSCC の病理組織切片を使用し、抗 JAG2 抗体にて免疫組織化学染色を実施した。腫瘍細胞の 10% 以上に染色を認めるものを発現ありと定義した。抗 JAG2 抗体に対する反応と臨床病理学的因子との関連性の解析にはカイ 2 乗検定、予後の解析は Kaplan-Meier 法による生存曲線の作成、logrank 検定による比較および Cox 比例ハザードモデルを使用した。いずれの検定も $P < 0.05$ を統計的有意差ありと判定した。
- 2) 2018 年 7 月から 2019 年 8 月までに岐阜大学医学部附属病院・歯科口腔外科において根治的手術を行った 8 例の OSCC の切除組織から腫瘍組織と非腫瘍組織を採取し、total RNA を抽出した。この total RNA から complementary DNA を作成し、腫瘍組織と非腫瘍組織での JAG2 発現の比較を qRT-PCR にて行った。

【結果】

- 1) 91 例中 31 例で癌浸潤先端部において JAG2 陽性であった。特に 50 歳未満の若年層では 50 歳以上と比較し有意に JAG2 の陽性率が上昇していた ($P = 0.048$)。logrank 検定では JAG2 陽性例の有意な生存率の低下が認められた ($P = 0.0221$)。多変量解析である Cox 比例ハザードモデルでは JAG2 陽性は予後不良因子であることが認められた ($P = 0.02$)。
- 2) 8 例中 5 例にて非腫瘍組織と比較し腫瘍組織で JAG2 の発現が上昇していた。また 8 例中 2 例の 50 歳未満の症例では、いずれも腫瘍組織にて JAG2 の発現が上昇していた。

【考察】

過去の研究では舌癌にて JAG2 が高発現していることや頭頸部癌にて JAG2 の mRNA が高発現していることが報告されている。本研究の結果はこれらを概ね支持するものであり、これらの報告と併せると JAG2 の高発現は OSCC にて獲得された表現型であると考えられる。本研究では新たに OSCC 患者の予後との関連が認められ、また JAG2 が 50 歳未満の若年層にて特に高発現していることが認められた。若年層での OSCC の発癌、進行には喫煙習慣や飲酒習慣との関連があるとされているが不明な点が多い。浸潤先端部の腫瘍細胞の細胞質において JAG2 の高発現が 50 歳未満の若年層に多く見られたことから、JAG2 を介した分子病態が OSCC、特に若年層での発癌、進行に関与していると考えられた。Notch シグナルを治療標的とした薬剤の開発は既に進んでおり、本研究の結果は若年層 OSCC の新規治療法の創出に寄与すると考えられた。

【結論】

JAG2 は若年層での OSCC の発癌、進行に関与している可能性が示唆された。また JAG2 は OSCC の予後予測因子となる可能性が示唆された。