

氏名（本籍）	波多野 貴一	（愛知県）
学位の種類	博士（医学）	
学位授与番号	甲第 1191 号	
学位授与日付	令和 4 年 3 月 25 日	
学位授与要件	学位規則第 4 条第 1 項該当	
学位論文題目	Overexpression of JAG2 is related to poor outcomes in oral squamous cell carcinoma	
審査委員	（主査）教授	森重 健一郎
	（副査）教授	原 明
		教授 小川 武則

論文内容の要旨

【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。近年 OSCC の発生頻度は増加傾向にあり、また 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 の低下を伴うことから、その発癌・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、近年子宮内膜癌、頭頸部癌、大腸癌、膵臓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、log-rank 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) 免疫組織化学染色では、浸潤先端部の腫瘍細胞にて陽性像を示すが非腫瘍性上皮および表層の腫瘍細胞にて陰性となる傾向が見られ、91 例中 31 例で癌浸潤先端部において JAG2 陽性であった。

臨床病理学的因子との比較では 50 歳未満の若年層で、50 歳以上と比較し有意に JAG2 の陽性率が上昇していた ($P = 0.048$)。一方で性別、分化傾向、腫瘍径、リンパ節転移の有無、ステージ分類といった他の臨床病理学的因子とは有意な関連は認められなかった。予後解析において、log-rank 検定では JAG2 陽性例の有意な生存率の低下が認められた ($P = 0.0221$)。Cox 比例ハザードモデルの単変量解析では JAG2 陽性は予後不良因子であることが認められた ($P = 0.0282$)。また log-rank 検定にて全生存期間との関連が認められた項目を含め実施した Cox 比例ハザードモデルの多変量解析においても 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た。本研究では新たに JAG2 が浸潤先端部にて高発現している OSCC 患者の予後との関連が認められた。その一方で性別、分化度、腫瘍径、リンパ節転移の有無、ステージ分類といった他の臨床病理学的因子との関連は認められなかった。進行度との関連が認められなかった点からは JAG2 の発現は進行の過程で獲得されるのではなく、OSCC の中に JAG2 の発現が必要となるグループが存在する可能性があることが予測された。91 例中 31 例と JAG2 陽性例は多数存在する訳ではないが、予後との関連が示されたことから浸潤先端部での JAG2 の発現が発癌・進行や治療耐性の獲得に関与している可能性あると考えられた。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新たに認められた。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。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若年層での OSCC の発癌・進行に関与している可能性があると考えられた。JAG2 と予後との関連は癌腫によって異なった結果が報告されている。臨床応用実現のために OSCC における分子病態の更なる検討が必要であると考えられた。

【結論】

JAG2 は OSCC 患者の予後予測因子となる可能性が示唆された。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 OSCC の新規治療法に寄与する可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

申請者 波多野貴一は口腔扁平上皮癌の臨床経過と JAG2 発現の関連について明らかにした。本研究結果は、JAG2 の高発現が口腔扁平上皮癌の発癌・進行において重要であることを示唆し、今後の口腔腫瘍学の発展に少なからず寄与すると認められる。

[主論文公表誌]

Kiichi Hatano, Chiemi Saigo, Yusuke Kito, Toshiyuki Shibata, Tamotsu Takeuchi:
Overexpression of JAG2 is related to poor outcomes in oral squamous cell carcinoma
Clin Exp Dent Res. 2020 Apr;6(2):174-180. doi: 10.1002/cre2.267. Epub 2019 Dec 5.