

# 学 位 論 文 要 約

PITX1 is reliable biomarker for predicting prognosis in patients with oral epithelial dysplasia

(PITX1は口腔上皮性異形成患者の予後を予測するための信頼できるバイオマーカーである)

(著者：中林基、尾崎充彦、小谷勇、岡田太、領家和男、押村光雄、井藤久雄、久郷裕之)  
平成25年 Oncology Letters 掲載予定

口腔上皮性異形成は口腔における最も一般的な前癌病変であり、口腔扁平上皮癌(以下、OSCC)へ悪性転化することが知られている。一般的に異形成からOSCCへの転化する割合は約1割程度であり、癌化するかどうかを予測するマーカーが望まれている。

*PITX1*は、四肢形成に関わるホメオボックス遺伝子として同定された遺伝子であるが、近年その発現低下が、大腸癌、食道癌、胃癌などにおいて発癌あるいは癌の進展に関与していることが報告されている。しかし、口腔上皮性異形成からOSCCへの悪性転化における*PITX1*の発現変化については未だ不明のままである。本研究では、正常口腔粘膜、口腔上皮性異形成およびOSCCにおけるPITX1タンパク発現を検索し、とりわけ口腔上皮性異形成におけるPITX1タンパク発現と癌化との関連を検討した。

## 方 法

対象は、口腔正常粘膜26例、口腔上皮性異形成(白板症)106例およびOSCC97例を対象とした。方法としては、10%ホルマリン固定された各組織のパラフィンブロックから4  $\mu$ m厚の切片を作製した。口腔上皮性異形成の病理組織学的異型度の評価は、WHOの基準に従った。*PITX1*およびKi-67の発現は、免疫組織化学的に検索した。核に染色される細胞を陽性細胞とし、*PITX1*およびKi-67陽性細胞率(%)を画像解析ソフトを用い算定した。

## 結 果

口腔正常粘膜および口腔上皮性異形成におけるPITX1陽性細胞は、主として基底細胞層から表層にかけて分布しており、細胞内局在は核であった。PITX1陽性細胞率(平均値 $\pm$ 標準偏差)は、口腔正常粘膜は72.8 $\pm$ 6.5、口腔上皮性異形成は52.3 $\pm$ 9.2およびOSCCは4.8 $\pm$ 4.3であり、口腔正常上皮、口腔上皮性異形成、OSCCの順にPITX1の陽性率は有意に低下していた( $P < 0.001$ )。

口腔上皮性異形成106例を、癌化に至らなかった症例94例(=非癌化群)および後に癌化

した症例12例 (=癌化群) の二群に分け、PITX1およびKi-67陽性細胞率を算出した。その結果、PITX1陽性細胞率は非癌化群で $52.3 \pm 8.4$ 、癌化群で $29.4 \pm 9.4$ と前者と比較し後者において有意に低下していた ( $P < 0.01$ )。他方、Ki-67陽性細胞率は非癌化群で $18.7 \pm 5.1$ 、癌化群で $20.3 \pm 4.0$ と両者に差はなかった。さらに、上皮性異形成の異型度を組織学的に軽度～中等度群と高度群の二群に分けてそれぞれにおける癌化群と非癌化群でのPITX1陽性細胞率を比較検討した。その結果、軽度～中等度群におけるPITX1陽性率は、非癌化群 $52.6 \pm 0.9$ 、癌化群は $33.3 \pm 4.9$ であり、前者と比較し後者において有意に低下していた ( $P < 0.05$ )。一方、高度群におけるPITX1陽性率は、非癌化群 $53.4 \pm 2.8$ 、癌化群は $26.1 \pm 3.5$ であり、軽度～中等度群と同様に前者と比較し後者において有意に低下していた ( $P < 0.01$ )。したがって、上皮性異形成の組織学的異型度に関わらず、いずれにおいても非癌化群と比較し癌化群でPITX1陽性細胞率が有意に低下していた。

## 考 察

口腔上皮性異形成は、OSCCの前癌病変として位置づけられており、一般的にその組織学的異型度の高さと悪性転化との関連が指摘されている。しかし、軽度および中等度異形成からの癌化もあり、必ずしも異型度によって悪性転化が規定されるとは言い難い。癌化を予測するマーカーとして細胞増殖関連因子であるMCM2、P53およびKi-67の発現が、悪性転化の指標となりうる可能性が報告されているが、いまだ癌化予測マーカーとして確立されたものはない。特に、Ki-67の発現が組織学的な上皮性異形成の異型度と強い相関関係があり、悪性転化との関連性を示唆している報告があるが、本研究では、Ki-67は口腔上皮性異形成の悪性転化との関連性は見い出されなかった。これに対し、PITX1タンパク発現は、組織学的な上皮性異形成の異型度に関わらず、悪性転化しなかった群と比較し悪性転化した群において有意に低下していることが示された。したがって、*PITX1*は口腔上皮細胞において癌抑制遺伝子として機能していること、さらにその遺伝子産物発現低下と悪性転化が相関することから、PITX1タンパク発現がヒト口腔上皮性異形成における癌化予測マーカーとなりうることが強く示唆された。

## 結 論

PITX1タンパク発現は、正常口腔粘膜から口腔上皮性異形成、さらにOSCCへと進行するに従い、発現が低下すること、さらに口腔上皮性異形成におけるPITX1タンパク発現を検索することにより、*PITX1*は口腔上皮細胞において癌抑制遺伝子として機能していること、さらに上皮性異形成からOSCCへの悪性転化を予想する新たな予後マーカーになる可能性が示唆された。