

平成28年2月

武信真佐夫 学位論文審査要旨

主査 竹内裕美
副査 岡田太
同 久郷裕之

主論文

PITX1 is a possible predictor of the response to chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma

(PITX1は頭頸部扁平上皮癌における化学療法の反応予測因子となりうる)

(著者：武信真佐夫、尾崎充彦、藤原和典、福原隆宏、北野博也、久郷裕之、岡田太)

平成28年 Molecular and Clinical Oncology 掲載予定

参考論文

1. Correlation between quantitative shear wave elastography and pathologic structures of thyroid lesions

(定量的シェアウェーブエラストグラフィーと甲状腺病変の病理構造との関係)

(著者：福原隆宏、松田枝里子、遠藤由香利、武信真佐夫、伊澤正一郎、藤原和典、北野博也)

平成27年 Ultrasound in Medicine & Biology 41巻 2326頁～2332頁

学 位 論 文 要 旨

PITX1 is a possible predictor of the response to chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma

(PITX1は頭頸部扁平上皮癌における化学療法の反応予測因子となりうる)

Pituitary homeobox 1 (以下PITX1) タンパクはビコイド関連ホメオボックス遺伝子ファミリーの一つであり、ヒトの発生過程において重要な役割を持つ。近年、PITX1はテロメラーゼ逆転写酵素 (以下TERT) を負に制御する因子として働くことが報告されており、様々な癌腫において癌抑制遺伝子としての機能を持っている可能性が指摘されている。しかし、口腔癌以外の頭頸部扁平上皮癌 (以下HNSCC) とPITX1の関係は不明である。そこで本研究ではHNSCCにおけるPITX1の発現状況を明らかにし、その臨床的意義を検討した。

方 法

頭頸部扁平上皮癌47例およびコントロール群として正常咽頭粘膜4例の病理組織検体に対して、PITX1の発現レベルを免疫組織化学により調べた。

またp53のmutationの有無についても同様に調べた。腫瘍細胞中のPITX1陽性細胞率をlabeling index (LI) として算出し、臨床因子 (予後、化学療法の感受性、細胞の分化度) との関係を検討した。化学療法の感受性は術前化学療法を1クール施行後にCTもしくはMRIを施行し、RECISTのガイドラインに従ってcomplete response (CR)、partial response (PR)、stable disease (SD)、progressive disease (PD) に分類した。

結 果

HNSCCにおけるPITX1のLIの平均値は 27.4 ± 14.5 (SD) であり、コントロール群の 76.9 ± 6.97 に比べて有意に低かった ($P < 0.05$)。さらに化学療法への反応によりcomplete response (CR) 群、partial response (PR) 群、stable disease (SD) およびprogressive disease (SD/PD) 群の3群に分けて発現を検討した。その結果、CR群で 39.9 ± 6.2 、PR群で 26.9 ± 16.9 、SD/PD群では 24.2 ± 11.8 、とCR群が最も高発現であり、SD群と比べて有意に高い結果であった ($P < 0.01$)。予後 (粗生存率・無再発生存率) や分化度における検討ではPITX1の発現に有意な差は認めなかった。一方でp53の発現は化学療法の感受性、予後、分化度いずれの検討においても有意な差は認めなかった。

考 察

頭頸部扁平上皮癌においてPITX1は癌抑制の働きを持つ新たなバイオマーカーとしての可能性があることが示唆された。また、化学療法の感受性についての検討では、PITX1はCR群においてSD/PD群よりも有意に発現が高く、頭頸部扁平上皮癌において化学療法の感受性と関わっている可能性が考えられた。一方で化学療法の感受性は組織学的分化度も関わっていることが知られており、また胃癌や口腔癌においてPITX1が分化度と有意に関わっていると報告もある。

そのため、PITX1と頭頸部扁平上皮癌の分化度について検討したが、有意な差ではなかった。よってPITX1は頭頸部扁平上皮癌において分化度とは独立した化学療法の反応予測因子である可能性がある。また、大腸癌や肝細胞癌においてPITX1が予後良好因子であることが報告されているが、今回の頭頸部扁平上皮癌における検討では有意な差は認めなかった。一方、p53は頭頸部扁平上皮癌において、予後予測因子や化学療法の反応予測因子としての有用性がしばしば報告されているが、未だ確立された見解はない。今回の研究においてはp53とこれらの臨床因子との間に有意な関係は認めなかった。

今回の研究は、頭頸部扁平上皮癌におけるPITX1の発現、およびPITX1と化学療法の感受性に関する最初の報告である。しかし、PITX1が化学療法の感受性に関わるメカニズムについては不明である。過去の報告によると、PITX1はTERTプロモーターに直接結合することでテロメラーゼを抑制することが分かっており、また、高いテロメラーゼ活性やTERTメッセンジャーRNAの発現は化学療法感受性を低下させるという報告もある。その他に、PITX1はRASパスウェイを抑制することが知られている。このような発癌機構、悪性化因子との関わりが化学療法の感受性を考える上での重要な因子かもしれない。今後これらのメカニズムについてはさらなる研究が必要である。

結 論

PITX1は、頭頸部扁平上皮癌において癌抑制遺伝子としての機能を有していること、さらに化学療法の反応予測因子となり得ることが示唆された。