

# 学位論文要約

Cytoplasmic-only expression of maspin predicts poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma

(マスピンの細胞質のみの発現は口腔扁平上皮癌患者の予後不良を予測する)

(著者：川崎 誠、坂部友彦、小谷 勇、梅北善久)

令和3年 Anticancer Research 掲載予定

Mammary serpin protease inhibitor(マスピン)は正常乳腺上皮細胞から腫瘍抑制タンパクとして発見され、様々な種類の癌でマスピンについての臨床研究が報告されているが、予後良好因子であるのか不良因子であるのかの結論は得られていない。その一因としてマスピンの細胞内局在が影響を及ぼしていると仮定し、マスピン発現の細胞内局在と口腔扁平上皮癌患者の予後について研究を行った。

## 方法

2005年1月から2015年12月まで鳥取大学医学部附属病院で治療した口腔扁平上皮癌患者80例を対象にした。免疫組織化学にて細胞質のみに強く染色された癌細胞が、全体の10%以上を占める場合をマスピン陽性と定義した。また、ヒト口腔扁平上皮癌細胞株におけるマスピンmRNA及び蛋白の発現を定量的RT-PCR法とWestern Blot法それぞれを用い解析した。また細胞質と核に分画後、Western Blot法でマスピン蛋白の細胞内局在を解析した。さらにsiRNAのトランスフェクション法によってマスピンmRNA発現の抑制を行い、浸潤能について検討した。統計学的に $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

## 結果

80例中20例でマスピン陽性を示した。マスピン陽性群では陰性群と比較し、有意に再発率が高く ( $p=0.013$ )、細胞質に限局した群は核と細胞質陽性群と比較し、有意に再発率が高かった ( $p=0.036$ )。5年無病生存率はマスピン陽性群では35.0%、陰性群では56.2%であり、ログランク検定では有意にマスピン陽性群で生存期間が短かった ( $p=0.025$ )。コックス比例ハザードモデルを用いた多変量解析ではマスピン陽性は独立した予後不良因子であることが示された ( $p=0.023$ )。ヒト口腔扁平上皮癌細胞株 (HSC2、HSC3、HSC4、Ca9-22、SAS) 全ての細胞株にマスピンmRNAおよび蛋白の発現が認められ、また細胞質と核分画共に発現が

認められた。HSC3、HSC4にて、マスピンをターゲットとしたsiRNAでトランスフェクションしたところ、HSC4細胞ではマスピンの抑制によって浸潤能が有意に増加した。

## 考 察

マスピンの発現が予後良好か不良か議論の余地が残っており、マスピンを陽性と評価する際の基準の欠如が、これらの結論が一致しない原因と考えられる。著者らは乳癌や肺癌、膵癌において細胞質のみのマスピンの発現が予後不良であるという報告を行ってきた。そこで口腔扁平上皮癌でも細胞質のみのマスピン発現は予後不良であると推測した。著者らが渉猟しうる限り、他の論文では口腔扁平上皮癌においてマスピンの細胞内局在と生存率に有意差を示した報告がなく、本研究が口腔扁平上皮癌において細胞質のみのマスピン発現が独立した予後不良因子であることを示した初めての報告である。癌細胞におけるマスピンの核局在化は腫瘍抑制に必須であり、核から除外された場合、腫瘍抑制を示さないことが報告されている。これらの報告は、細胞質のみのマスピン発現は予後不良因子であるという著者らの結果を示唆すると考えられた。

## 結 論

これは口腔扁平上皮癌患者で細胞質のみのマスピン発現が独立した予後不良因子であることを示した初めての研究である。