

学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課 ・論	第 502 号	氏 名	吉岡俊一
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	白尾 国昭 白	
	副査氏名	額本 正志 額	
	副査氏名	野口 剛 野 印	
論文題目 Genomic profiling of oral squamous cell carcinoma by array-based comparative genomic hybridization (アレイCGH解析による口腔扁平上皮癌のゲノムプロファイリング)			
論文掲載雑誌名 PLoS ONE			
論文要旨 <p>口腔扁平上皮癌（以下OSCC）のゲノムコピー数異常は既に報告されているが、頸部リンパ節転移をきたす過程にゲノムコピー数異常が関連しているかは十分に解明されていない。本研究ではそれらを解明することを目的とし、頸部リンパ節転移陽性症例の①原発巣と②転移巣、③頸部リンパ節転移陰性症例の原発巣の3群からゲノムDNAを回収し、アレイ Comparative Genomic Hybridization (CGH) 法によりゲノムコピー数異常を網羅的に解析した。大分大学医学部附属病院歯科口腔外科で外科的切除されたOSCC頸部リンパ節転移陽性症例の原発巣（以下MPT）と対応する転移巣（以下LNM）各15症例と、OSCC頸部リンパ節転移陰性症例の原発巣（以下NMPT）10症例のゲノムDNAを回収し、アレイCGH解析を行った。MPTとLNM、各15症例のアレイCGH解析では、同一症例内のMPTとLNMのゲノムコピー数異常の個数に有意な差は認めなかった。次に、MPTとLNMをそれぞれ15症例まとめたゲノムプロファイルを作成し、ゲノム異常の頻度の異なる染色体領域の検出を試みたところ、有意に差のある領域は検出されなかった。この2つの結果から、OSCCでは、必ずしもLNMでゲノム異常数が増加しているわけではないこと、また、特定の染色体領域の異常が加わることによってリンパ節転移が生じるわけではないことが示唆された。さらに、固有のゲノム異常の付加がないかを検討するため、各症例のMPTとLNMの染色体異常を比較した。その結果、両者は類似した異常領域を共有するが、MPTとLNM各々にしか存在しない異常領域もあり、MPTとLNMには別々の細胞集団が存在することが示唆された。このことから、MPTのゲノム異常の全てがLNMに引き継がれているわけではなく、転移せずにMPT内に留まる細胞集団も存在することがわかった。次に、NMPT10症例とLNM15症例をそれぞれまとめたゲノムプロファイルを作成し、ゲノム異常の起こる染色体領域の検出を試みた結果、7p、8q、17q領域のゲノム増幅がLNMで高頻度にみられ、1p、5q、9p、19p領域のゲノム欠失がNMPTで高頻度に認められた。以上より、これらの領域のゲノム異常がOSCCの頸部リンパ節転移に関連していることが示唆された。以上、OSCCの頸部リンパ節転移で重要なのは、特定のゲノム異常の付加ではなく、遺伝的に異なった様々な細胞集団が産生されることであると結論付けられた。また、7p、8q、17q領域のゲノム増幅を有する細胞集団が存在すると頸部リンパ節転移しやすいこと、1p、5q、9p、19p領域のゲノム欠失を有する細胞集団が存在すると頸部リンパ節転移をおこしにくいことが示唆された。</p> <p>本研究は、口腔扁平上皮癌におけるリンパ節転移出現の機序を解明するためゲノムコピー数異常の解析を行ったものである。結論として口腔扁平上皮癌の頸部リンパ節転移で重要なのは、特定のゲノム異常の付加ではなく、遺伝的に異なった様々な細胞集団が産生されることであるとされた。本研究は、原発巣の生検だけで転移の存在を予測する有用な検査法となる可能性を秘めた有意義な研究であると判断した。このため、審査員の合議により本論文は学位論文に値するものと判定した。</p>			

学 位 論 文 要 旨

氏名 吉岡 俊一

論 文 題 目

Genomic profiling of oral squamous cell carcinoma by array-based comparative genomic hybridization

(アレイ CGH 解析による口腔扁平上皮癌のゲノムプロファイリング)

要 旨

[緒言 (目的)]

癌遺伝子の活性化、癌抑制遺伝子の不活化は、ゲノムコピー数異常のある染色体領域に生じやすいと報告されており、発癌、転移のメカニズムの解明には癌のゲノムコピー数異常を調べることが重要である。口腔扁平上皮癌 (Oral squamous cell carcinoma、以下 OSCC) のゲノムコピー数異常は既に多数報告されているが、頸部リンパ節転移をきたす過程に関与するゲノムコピー数異常は十分に解明されていない。本研究ではそれらを解明することを目的とし、頸部リンパ節転移陽性症例の①原発巣と②転移巣、③頸部リンパ節転移陰性症例の原発巣の 3 群からゲノム DNA を回収し、アレイ Comparative Genomic Hybridization (CGH) 法によりゲノムコピー数異常を網羅的に解析した。

[研究対象および方法]

大分大学医学部附属病院歯科口腔外科で外科的切除された OSCC 頸部リンパ節転移陽性症例の原発

巢 (Metastatic primary tumor, 以下 MPT) と対応する転移巢 (Lymph node metastases, 以下 LNM) 各 15 症例と、OSCC 頸部リンパ節転移陰性症例の原発巢 (Non-metastatic primary tumor, 以下 NMPT) 10 症例のゲノム DNA を回収し、アレイ CGH 解析を行った。

[結果および考察]

まず、MPT と LNM、各 15 症例のアレイ CGH 解析を行った。同一症例内の MPT と LNM のゲノムコピー数異常の個数を比較したところ、両者で有意な差は認めなかった。次に、MPT と LNM をそれぞれ 15 症例まとめたゲノムプロファイルを作成し、両者のどちらかでゲノム異常の頻度の高くなる染色体領域の検出を試みたところ、有意に差のある領域は検出されなかった。この 2 つの結果から、OSCC では、必ずしも LNM でゲノム異常数が増加しているわけではないこと、また、特定の染色体領域の異常が加わることによってリンパ節転移が生じるわけではないことが示唆された。

次に、個々の症例ごとに固有のゲノム異常の付加はないかと考え、各症例の MPT と LNM の染色体異常領域を比較した。その結果、両者は類似した異常領域を共有するが、MPT と LNM 各々にしか存在しない異常領域もあり、MPT と LNM には別々の細胞集団が存在することが示唆された。このことから、MPT のゲノム異常の全てが LNM に引き継がれているわけではなく、転移せずに MPT 内に留まる細胞集団も存在することがわかった。

新たな仮説として、転移に関わるゲノム異常は MPT に既に存在するため、MPT と LNM で有意差のある領域を検出出来なかったと考えた。その仮説を基に、次に NMPT 10 症例と LNM 15 症例をそれぞれまとめたゲノムプロファイルを作成し、両者どちらかでゲノム異常の頻度が有意に高くなる染色体領域の検出を試みた。結果、7p、8q、17q 領域のゲノム増幅が LNM で有意に高頻度にみられた。また、1p、5q、9p、19p 領域のゲノム欠失が NMPT で有意に高頻度に認められた。したがって、これらの領域のゲノム異常が OSCC の頸部リンパ節転移に関連していることが示唆された。

以上の結果から、OSCC の頸部リンパ節転移で重要なのは、特定のゲノム異常の付加ではなく、遺伝的に異なった様々な細胞集団が産生されることである、ということが結論付けられた。また、7p、8q、17q 領域のゲノム増幅を有する細胞集団が存在すると頸部リンパ節転移しやすいこと、1p、5q、9p、19p 領域のゲノム欠失を有する細胞集団が存在すると頸部リンパ節転移をおこしにくいことが示唆された。