

Title	Activation of PI3K-AKT Pathway in Oral Epithelial Dysplasia and Early Cancer of Tongue
Author(s)	渡邊, 伸也
Journal	歯科学報, 110(4): 512-513
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10130/2003">http://hdl.handle.net/10130/2003</a>
Right	

氏名(本籍)	わた なべ しん や 渡 邊 伸 也 (静岡県)
学位の種類	博士(歯学)
学位記番号	第1655号(甲第951号)
学位授与の日付	平成18年3月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Activation of PI3K-AKT Pathway in Oral Epithelial Dysplasia and Early Cancer of Tongue
掲載雑誌名	The Bulletin of Tokyo Dental College 第50巻 3号 125~133頁 2009年
論文審査委員	(主査) 山根 源之教授 (副査) 柴原 孝彦教授 下野 正基教授 木崎 治俊教授

### 論文内容の要旨

#### 1. 研究目的

前癌病変である白板症は5~10%が癌化することが知られており、口腔癌においては診断技術の進歩、口腔粘膜疾患の重要性が社会的に認知されてきたことにより、早期癌症例が増加している。細胞の悪性転化に際しては、様々な遺伝子が相互に関与し合い、複雑に変化している。その解明にcDNAマイクロアレイを用いた癌関連遺伝子の検索が行われている。近年、細胞質内でPhosphoinositide-3 kinase(PI3K)-AKT経路に関与する因子が癌細胞の異常をきたすといわれている。AKTは細胞の増殖・生存促進において中心的な役割を果たしており、リン酸化されたp-AKTの活性化と頭頸部を含めた多臓器癌の発生との関連性が報告されている。本研究ではcDNAマイクロアレイ解析による遺伝子学的検索、および病理組織学的検索を行い、前癌病変、早期癌の診断に際し、これらの検索方法の有用性について検討を行った。

#### 2. 研究方法

対象は、本学市川総合病院歯科・口腔外科を受診、本学倫理委員会規定に基づき、本研究に関する事項を説明し、同意を得ることができた患者で、全て舌に認められた前癌病変もしくは早期癌と診断された各々3症例の計6症例である。遺伝子学的検索はNormal epithelium, Dysplasia, early cancerの各々より、レーザーマイクロダイセクション法にて標的組織を回収、RNA抽出を行い、Affymetrix428Array Scanner, 発現解析ソフトImageneでシグナルを数値化した。病理組織学的検索は検出されたPI3Kシグナル経路上のp-AKT抗体を用いて病理組織学的検索を行った。

#### 3. 研究成績および結論

DysplasiaにおいてNormal epitheliumと比較し、2倍以上の強発現を認めた遺伝子は5種類、0.5倍以下の低発現を認めた遺伝子は10種類であった。early cancerにおいては同様に4種類、9種類であった。PI3K, class 3はNormal epitheliumに対し、early cancerでは2.5倍なのに対し、Dysplasiaでは11倍の発現比が認められた。低発現を示した遺伝子群においてDysplasiaに認められた0.5倍以下の遺伝子はearly cancerにおいても0.5倍以下に抑制されていた。検出された遺伝子間においてそのシグナル強度に大きな差は見られなかった。PI3Kシグナル経路の活性化はヒト悪性腫瘍の悪性度と関連が深いとされ、口腔、大腸、肺において悪性転化に際し、比較的早期の段階でシグナル経路が活性化される報告がある。また、強発現、低発現共に両者を

比較してみると、検出された遺伝子がほぼ一致している。early cancer で発現が亢進または抑制されていた遺伝子の多くは、Dysplasia で既に同様の発現が生じていると推測できる。p-AKT 抗体を用いた病理組織学的検索において陽性細胞は Normal epithelium においてほとんど見られなかったのに対し、Dysplasia, early cancer では基底細胞層、傍基底細胞層および有棘細胞層の一部に陽性細胞を確認し、Dysplasia にその発現を高く認めた。前癌病変において PI3K-AKT シグナル経路の活性化が深く関連しており、比較的早期に遺伝子変異が生じることが考えられた。以上より、遺伝子学的および病理組織学的検索において認められた PI3K-AKT signal pathway の活性化は口腔癌の悪性転化に関する因子であることが示唆された。

### 論文審査の要旨

前癌病変である白板症は癌化能を有しており、早期癌を含めその取扱いは慎重に行う必要がある。本論文は前癌病変、早期癌の診断基準の一評価として、Phosphoinositide-3-kinase (PI3K)-AKT シグナル経路の活性化と癌化の関連性に着目し検討を行ったものである。

実験は本学倫理委員会規定に基づき、全て舌に認められたヒト前癌病変、早期癌病変を用いた。レーザーマイクロダイセクション法にて Normal epithelium, dysplasia, early cancer を選択的に切除し、マイクロアレイを用いて診断に有用な遺伝子を検出した。また、免疫組織化学的に病変ごとの発現率の検索を行った。

その結果、1) 遺伝子学的検索により、発現が増強した遺伝子が dysplasia で5種類、early cancer で4種類が検出された。その内、PI3K, class 3 が dysplasia, early cancer で検出され、dysplasia でその発現がより高く認められた。2) phospho-AKT (p-AKT) 抗体を用いた免疫染色において、dysplasia, early cancer で陽性細胞が認められ、dysplasia でその頻度が高かった。

以上より、PI3K-AKT シグナル経路の活性化が発癌過程の早期である dysplasia の段階で関与することが示唆され、前癌病変、早期癌の診断基準に応用できる可能性があるのではないかと考えられた。

本審査委員会では、1) 臨床検体の選択基準と取扱方法、2) マイクロアレイの解析方法、3) 免疫組織学的検索における陽性発現率の検討についての質疑がなされたが、概ね妥当な回答が得られた。また、写真の表示法、記載方式や用語の表現など修正すべき点が指摘され、訂正が行われた。

本研究で得られた結果は、今後の歯科医学の進歩、発展に寄与するところ大であり、学位授与に値するものと判定した。