

Title	Expression of BMI 1 and ZEB 1 in epithelial-mesenchymal transition of tongue squamous cell carcinoma
Author(s)	栗原, 絹枝
Journal	歯科学報, 116(5): 430-431
URL	http://hdl.handle.net/10130/4156
Right	
Description	博士(歯学)・第2043号(甲第1277号)・平成26年3月31日

氏名(本籍)	栗原絹枝 (東京都)
学位の種類	博士(歯学)
学位記番号	第2043号(甲第1277号)
学位授与の日付	平成26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	Expression of BMI 1 and ZEB 1 in epithelial-mesenchymal transition of tongue squamous cell carcinoma
掲載雑誌名	Oncology Reports 第34巻 2号 771-778頁 2015年
論文審査委員	(主査) 柴原 孝彦教授 (副査) 井上 孝教授 片倉 朗教授 橋本 貞充准教授

論文内容の要旨

1. 研究目的

上皮間葉移行は上皮細胞を間葉化する現象で、胚形成、創傷治癒、上皮系腫瘍の発癌や浸潤、進展、の3つの異なる生物学的環境において生じる重要な現象である。本研究では、上皮間葉移行の指標となる上皮系マーカーの E-cadherin および間葉系マーカーの Vimentin、幹細胞の自己修復機能を制御する重要な PcG タンパクである BMI 1、上皮間葉移行の主な調節因子といわれている ZEB 1 を用いた。BMI 1 や ZEB 1 はさまざまな癌で異常が見られており、癌の浸潤や転移への関与が報告されている。しかし舌扁平上皮癌におけるこれらの役割は未だ明らかになっていない。今回我々は、舌扁平上皮癌の発癌過程における上皮間葉移行への BMI 1 および ZEB 1 の役割について研究した。

2. 研究方法

本研究では、2種類の舌扁平上皮癌培養細胞を用いたコラーゲンゲル浸潤モデル実験と64例の舌組織病変(舌浸潤癌32例および異型上皮32例)を用いた免疫組織化学染色およびリアルタイム RT-PCR 分析を行い、BMI 1、ZEB 1、Vimentin、E-cadherin のタンパク質および mRNA レベルでの発現を評価した。

3. 研究成績および考察

3つの上皮間葉移行から、E-cadherin の発現抑制は上皮間葉移行の特徴であり上皮系腫瘍の浸潤に関与していることも解ってきている。本研究の舌扁平上皮癌細胞による浸潤モデル実験では、非浸潤細胞に対し浸潤細胞において E-cadherin のタンパク質発現が減少しており、Vimentin、BMI 1、ZEB 1 のタンパク質発現が増加していた。舌組織においては、隣接する正常上皮と比較すると中等度～重度異型上皮および浸潤癌で E-cadherin のタンパク質および mRNA レベルでの発現が減少しており、Vimentin、BMI 1 は浸潤癌においてタンパク質および mRNA レベルでの発現が増加していた。また ZEB 1 はタンパク質レベルでの発現は筋層まで浸潤している浸潤癌で増加が見られ、mRNA レベルでは浸潤癌での発現の増加が見られた。以上の結果より in vivo、in vitro いずれにおいても浸潤先端部では BMI 1 と ZEB 1 の発現の増加に伴い、E-cadherin の発現の減少と Vimentin の発現の増加が見られ、舌扁平上皮癌の上皮間葉移行の誘導と浸潤の促進に関与していることが示唆された。

4. 結 論

BMI1 と ZEB1 は舌扁平上皮癌の上皮間葉移行および癌の浸潤, 進展の推進因子として重要なマーカーであると考えられた。

論 文 審 査 の 要 旨

本論文は上皮系腫瘍の浸潤や進展, 転移を引き起こす重要なステップである上皮間葉移行に着目し, 舌扁平上皮癌の発癌過程における上皮間葉移行への BMI1 と ZEB1 の役割について検討した。その結果, 舌扁平上皮癌の浸潤において BMI1 および ZEB1 の発現の増加に伴い E-cadherin の発現の減少と Vimentin の発現が増加し上皮間葉移行が生じていることを *in vivo*, *in vitro* でも確認できたことを報告した。

本審査委員会はまず, 本研究の中で重要な概念である上皮間葉移行をタイトルに追加することを指示した。次に舌扁平上皮癌細胞のコラーゲンゲル浸潤実験における細胞浸潤の判定基準や舌組織標本の選定方法, 免疫組織化学染色の判定部位など主に Material and Method について質疑が行われ, さらに結果の図表の記載方法について修正の必要性を指摘された。これらに関連する事項についての質問も行われ概ね妥当な回答が得られた。

以上より, 舌扁平上皮癌の浸潤において BMI1 および ZEB1 は上皮間葉移行に関連する重要な因子であることが示された。

本研究で得られた結果は, 今後の口腔がんの進歩, 発展に寄与するところであり, 学位授与に値するものと判定した。