

氏 名（本籍） まつ 松 うら 浦 かず 一 と 登

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 第 3 1 5 2 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 11 年 3 月 3 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当

最 終 学 歴 平 成 2 年 3 月 28 日  
東 北 大 学 医 学 部 医 学 科 卒 業

学 位 論 文 題 目 頭 頸 部 癌 に お け る 新 し い 予 後 因 子  
— 染 色 体 3p, 9p 領 域 の 欠 失 と 予 後 と の 関 係 —

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員 教 授 高 坂 知 節 教 授 山 田 章 吾

教 授 堀 井 明

# 論文内容要旨

## 研究目的

癌抑制遺伝子の変異やその領域の染色体の欠失 (LOH : loss of heterozygosity) は細胞の腫瘍化, 腫瘍の悪性化, 癌の生物学的悪性度の増強に関与していると考えられ, 診断分野への応用として癌の悪性度診断, 腫瘍の良悪性の判定などが試みられている。頭頸部癌においても種々の染色体欠失が調べられており, 9p の染色体欠失が最も頻度が高く, 3p の欠失もしばしば認められるが, これらの遺伝子異常と予後との関係を検討したものは少ない。今回我々は p16, p15 などの癌抑制遺伝子や IFN $\alpha$  遺伝子が存在する第 9 番染色体短腕 9p21 の LOH と, 上部消化管・呼吸上皮の扁平上皮癌に多く見られるとされる第 3 番染色体短腕 3p の LOH について検討し, これらの染色体欠失が頭頸部癌患者の予後因子となりうるか否か検討を行った。

## 研究方法

頭頸部扁平上皮癌 154 例 (上顎癌 10 例, 口腔癌 49 例, 上咽頭癌 4 例, 中咽頭癌 14 例, 下咽頭癌 26 例, 喉頭癌 47 例, 頸部食道癌 2 例, 外耳道癌 1 例, 皮膚癌 1 例) に対し, 3p21 領域の microsatellite marker である D3S1067 と 9p21 領域の microsatellite marker である IFNA, D9S171 を用いて PCR 法にてそれぞれの LOH を調べ, これらの症例の臨床因子, 予後と LOH との関係を検討した。

## 研究結果

- 1) 154 例の内, informative case であったものは, D3S1067 で 114 例中 78 例 (68%), IFNA で 122 例中 64 例 (52%), D9S171 で 130 例中 33 例 (25%) であった。このうち allelic imbalance が認められたものは, 各々 78 例中 42 例 (54%), 64 例中 36 例 (56%), 33 例中 18 例 (55%) であり, 三者のうち少なくとも一つが評価可能で LOH 陽性であった例と 3p, 9p ともに評価可能で LOH 陰性であった例は 94 症例 (上顎癌 8 例, 口腔癌 28 例, 上咽頭癌 2 例, 中咽頭癌 10 例, 下咽頭癌 16 例, 喉頭癌 27 例, 頸部食道癌 2 例, 外耳道癌 1 例) であった。
- 2) 94 例中 69 例 (73%) に 3p21 領域または 9p21 領域の遺伝子欠損が認められたが, 日常臨床にて用いている各因子, TNM 分類と 3p, 9p の LOH との間には明らかな関連は認められなかった。部位別では下咽頭癌において非常に高い頻度 (94%) で LOH が認められた。
- 3) 再発例では 39 例中 33 例 (85%) が LOH 陽性であり, 非再発例に比べて LOH 陽性の頻度が高かったが有意差は認められなかった。

4) LOHと予後との検討は、他病死した6例(上顎癌2例, 口腔癌2例, 下咽頭癌1例, 喉頭癌1例)を除いた88例で行った。Kaplan-Meier法により死因特異的5年生存率はLOH陰性群では91.7%であるのに対しLOH陽性群では65.7%と有意に予後が悪かった( $p < 0.05$ )。

## 考 察

臨床的治療経験とその成績より悪性度の指標としてTNM分類が用いられている。頭頸部癌においてこれらと遺伝子異常とが相関するのではないかと予想したが、3p, 9pのLOHと各因子との間に相関は認められなかった。しかし部位別のLOHの頻度は様々であり、発生母体の差異が癌化における染色体欠失の違いに関わっている可能性があるのではないかと考えられた。特に下咽頭癌においては高い頻度(94%)でLOHが認められており、このことより3p, 9pのLOHは下咽頭の癌化に密接に関係していると思われた。

頭頸部癌での染色体欠失と予後との関係についてはいくつかの報告があるが、我々の行った3p21と9p21のLOHについて検討を行った報告は見られない。3p, 9pのLOHは頭頸部癌において早期から見られており、Califanoらの多段階発癌モデルによれば、正常粘膜からhyperplasiaへ移行するのに9p21の欠失が関与し、更にdysplasiaとなるのに3p21の欠失が関与するとされ、予後を規定する癌の浸潤には6p, 8q, 4qの欠失が関与するとされている。しかし、我々の検討ではLOH陽性例では有意に予後不良であり( $p < 0.05$ )、3p, 9pのLOHは癌の悪性化にも関わっていると考えられ、これらのLOHは頭頸部癌における新しい予後因子としての可能性が示唆された。

## 審査結果の要旨

本論文では、細胞の腫瘍化、悪性化、悪性度の増強などに関与していると思われる種々の遺伝子染色体異常と頭頸部癌の予後との関係について研究した結果について報告している。対象患者は、頭頸部扁平上皮癌 154 例であり、3p21 領域の microsatellite marker である D3S1067 と、9p21 領域の IFNA, D9S1171 を用いて、PCR 法にてそれぞれの欠失を調べ、これらの症例の予後と染色体欠失との関係を検討した。154 例の内、D3S1067 では 78 例、IFNA では 64 例、D9S1171 では 33 例の解析が可能で、それぞれ 54%、56%、55% に欠失が認められた。三者のうち少なくとも一つが評価可能で LOH 陽性であった例と 3p, 9p ともに評価可能で LOH 陰性であった例は 94 例であり、その内 69 例 (73%) に 3p21 領域または 9p21 領域の染色体欠失が認められた。日常臨床で用いられている各因子、TNM 分類と 3p, 9p の欠失の間には明らかな関連は認められなかったが、下咽頭癌においては非常に高い頻度 (94%) で LOH が認められており、下咽頭癌における癌化に密接に関係していることが予想された。94 例中 39 例に再発が認められ、再発群での LOH (39 例中 33 例, 85%) は非再発群 (55 例中 36 例, 65%) に比べ高かった。更に、予後との関係を見ると、Kaplan-Meier 法による死因特異的 5 年生存率において、LOH 陰性群ではそれが 91.7% であるのに対して、LOH 陽性群では、65.7% と有意に予後不良であった ( $p < 0.05$ )。このように、頭頸部癌症例において、初めて 3p21 領域、9p21 領域の染色体欠失と予後が深く関わり合っている事を明らかにする事が出来たが、これは従来の説である 6p, 8q, 4q の欠失が予後に関与するという考え方とは相容れないものである。しかし、早期再発と 3p, 9p の欠失は関係が予想され、また部位によっては非常に高い頻度で認められることより、今後の頭頸部悪性腫瘍の予後因子を考える上で、有用なパラメーターとなるであろう。その意味で、本研究は頭頸部癌の治療に明快な示唆を与えるもので、臨床的にも高く評価される。

よって、本論文は学位論文としての水準を満たしており、学位に十分値するものとする。