




学位論文審査の結果の要旨

審査区分 課・論	第 号	氏 名	上村 尚樹
審 査 委 員 会 委 員	主査氏名	白石 豊男	
	副査氏名	白尾 國昭	
	副査氏名	野口 剛	
論文題目 Correlation between anti-survivin antibody and survivin mRNA expression in head and neck cancer patients. (頭頸部癌患者における抗survivin抗体とsurvivin mRNA 発現との関連性)			
論文掲載雑誌 The Acta Oto-Laryngologica (in press)			
論文要旨 Survivinは、細胞のApoptosisのcaspaseの一部を阻害することにより、その細胞をApoptosisから回避を可能にする蛋白である。癌細胞でよく発現し、正常の組織には発現しないか、あるいはわずかししか発現しない蛋白として、呼吸器、消化器、乳腺領域の癌で研究されている。また、一定の患者で血中にその抗体が観察されるという報告がなされているものの、そのメカニズムや組織中の遺伝子発現との関連性については報告されていない。そこで、頭頸部癌患者における血中抗survivin抗体と組織中のsurvivin mRNA 発現の関連性、および臨床病期との関連性について検討した。 教室で加療した喉頭癌および下咽頭癌の55例を対象とし、治療前の血液と手術による新鮮摘出標本を用いた。血中の抗survivin抗体はELSAにて測定し、組織中のsurvivin mRNA 発現はRT-PCRにて半定量的に測定した。 55例の患者のうち42例(76.4%)で血中に抗survivin抗体が陽性であった。抗survivin抗体の抗体価の高さは、癌の分化度と関連はないものの、リンパ節転移陽性例や進行例(stage III, IV)で高かった。一方、組織中のsurvivin mRNA 発現は、ほとんどの癌組織で認め、隣接する正常組織では認めなかった。組織中のsurvivin mRNA 発現量は、T分類の早期例と進行例では差を認めなかったが、リンパ節転移の陽性例が多かった。さらに、血中抗survivin抗体価と組織中のsurvivin mRNA 発現との間に相関関係を認めた。 今回の検討より、頭頸部癌においては、組織中にsurvivin mRNA 発現を認め、リンパ節転移や進行例(stage III, IV)において血中に抗survivin抗体の抗体価が高かった。このように、本論文において、survivinが頭頸部癌において主要な癌抗原として働いている可能性を示し、その抗体が癌の進行度や治療の効果判定の指標になりうる可能性を示した。さらに、癌抗原に対する抗体反応のメカニズムの解析やその治療応用など、今後の癌研究の上で重要な研究であると思われる。よって、本研究は審査員の合議により学位論文に値すると判断した。			

学 位 論 文 要 旨

氏名 上村尚樹

論 文 題 目

Correlation between anti-survivin antibody and survivin mRNA expression in head and neck cancer patients

(頭頸部癌患者における抗 survivin 抗体と survivin mRNA 発現との関連性)

要 旨

【はじめに】 Survivin は、細胞の Apoptosis の caspase の一部を阻害することでその細胞を Apoptosis から回避可能にする蛋白である。癌細胞によく発現し、正常の組織には発現しないか、あるいはわずかにしか発現しない蛋白として呼吸器、消化器領域、乳腺領域の癌ではよく研究がなされており、血中の抗 survivin 抗体がある一定の患者でみられるとの報告がなされているが、そのメカニズム、組織中の Survivin 発現との関連性についての報告はなされていない。頭頸部癌においては、Survivin の発現に関連した報告ですらほとんどない。以前我々は、頭頸部癌患者の血中に抗 survivin 抗体が存在することを確認、さらにそれが治療によって低下することを報告した。今回は、頭頸部癌患者における血中の抗 survivin 抗体と組織中の survivin mRNA 発現との関連性について検討した。

【対象】当科で加療した喉頭癌および下咽頭癌 55 例（喉頭癌 28 例、下咽頭癌 27 例）を対象とした。

【方法】患者より治療前に採血して、血中の抗 survivin 抗体を ELISA 法で測定した。手術にて摘出した組織から mRNA を抽出し、RT-PCR にてその発現量を定量的に解析した。これらとの間に関連性があるか、また臨床的病期との関連性についても検討を加えた。

【結果】55 例の患者のうち 42 例（76.4%）で抗 survivin 抗体が陽性、さらに進行例で高値を示すことが多いことがわかった。分化度との相関性はみられなかったものの、リンパ節転移の見られた症例では、見られない症例に比べ有意に抗体価が上昇していた。病期分類で見ると早期例（Stage I、II）に比べ進行例（Stage III、IV）において有意に抗体価が上昇していた。また survivin mRNA の発現は、隣接する正常組織では見られなかったものの、ほとんどの癌組織ではその発現が確認された。分化度との相関性も見られず、T 分類でも早期例（T1,2）と進行例（T3,4）で差は見られなかった。しかし抗 survivin 抗体と同様、リンパ節転移の見られた症例では、見られない症例に比べ有意に抗体価が上昇していた。さらに血中の抗 survivin 抗体と組織中の survivin mRNA 発現との間には有意に相関関係が見られた。

【考察および結論】 頭頸部癌において Survivin は主要な癌抗原として作用しており、それによる Systemic な反応としての血中の抗 survivin 抗体は、局所である原発巣の癌組織中の survivin mRNA の発現を反映しているといえる。われわれの以前報告した実験では血中の抗 survivin 抗体は、治療によって低下することがわかっており、このことから血中の抗 survivin 抗体を測定することで survivin mRNA の発現を反映している可能性も示唆されていた。今回の結果を受けて、将来的には頭頸部癌の治療後の患者を外来で follow する上で血中の抗 survivin 抗体を測定することは有用ではないかと考えられる。