

研究要旨

鼻副鼻腔反転乳頭腫（SNIP）は、扁平上皮癌（SCC）に進展する悪性腫瘍の可能性を持つ良性腫瘍である。上皮成長因子受容体（EGFR）のリガンドであるヘパリン結合 EGF 様因子（HB-EGF）の過剰発現が、SNIP にて報告されている。しかし、その発現については十分に解明されていない。本研究では、SNIP における HB-EGF の発現状況および HB-EGF の発現制御因子を免疫組織化学染色にて検討した。HB-EGF、ADAM12、HIF-1 α とともに SNIP にて発現を認め、pro HB-EGF のエクストドメインを剥がし、EGFR に結合して活性化し、SNIP の増殖に寄与するシグナル伝達経路を確立している可能性が示唆された。

A. 研究目的

鼻副鼻腔反転乳頭腫（SNIP）の発生と悪性化を説明するために多くの因子が提案されているが、未だ統一された見解はない。最近、成長因子、特に EGF ファミリーとの関連性が問題視されている。

ヘパリン結合性 EGF 様成長因子（HB-EGF）は EGF ファミリーの一種で、ADAM12 などの特定のメタロプロテイナーゼによって排出され、EGFR を活性化して細胞増殖を促進することが報告されている。

SNIP では正常鼻粘膜と比較して HB-EGF の mRNA が高発現していることがこれまでの報告で明らかにされている。本研究では、SNIP における HB-EGF の発現状況および HB-EGF の発現制御因子を検討した。

B. 研究方法

SNIP 患者 32 名、SNIP 関連副鼻腔扁平上皮癌（SNSCC）3 名、SNIP 非関連 SNSCC27 名について、HB-EGF、EGFR、リン酸化-EGFR の発現を免疫組織化学的に検討した。そして、細胞質膜に結合した HB-EGF を細胞表面外に排出させる促進因子である ADAM12 と HIF-1 α の発現を免疫組織化学染色にて検討した。

（倫理面への配慮）

金沢大学医学倫理審査委員会の承認を得て実施（2012-031）

C. 研究結果

SNIP 患者全例に HB-EGF と ADAM12 の発現が認められた。HB-EGF の発現率は SNSCC（52%）と比較して有意に高かった（ $p < 0.01$ ）。EGFR と ADAM12 の発現率は両群間に差はなかったが、p-EGFR の発現率は SNIP と SNIP+SNSCC で SNSCC と比較して有意に高かった。SNIP33 人中 29 人（88%）が HIF-1 α 陽性で、

SNIP+SNSCC3 人全員が HIF-1 α の強い発現を示した。

D. 考察

調べたすべての SNIP 組織において、HB-EGF とその排出酵素である ADAM12 が強く発現していた。また、HB-EGF のエクストドメインが結合する EGFR は、これまでの報告と同様に、ほぼすべての SNIP で高発現しており、活性化された p-EGFR の陽性率は約 70%と高値であった。

これらのことから、SNIP では ADAM12 が pro HB-EGF のエクストドメインを剥がし、それが EGFR に結合して活性化し、SNIP の増殖に寄与するシグナル伝達経路を確立している可能性が考えられた。

加えて ADAM12 の発現誘導を担う HIF-1 α は SNIP と SNIP+SCC で HIF-1 α の強い発現があり、乳がんと同様に SNIP でも HIF-1 α によって ADAM12 が誘導されている可能性が考えられた。

E. 結論

HB-EGF の豊富な発現は、SNIP の特徴であり、ADAM12、HIF-1 α を介して、EGFR 活性化経路を誘導、増殖や悪性化に寄与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
投稿準備中

2. 学会発表
未発表

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他