Kobe University Repository : Kernel

PDF issue: 2025-12-05

SOX2-silenced squamous cell carcinoma: A highly malignant form of esophageal cancer with SOX2 promoter hypermethylation

Maehara, Ritsuko

(Degree)
博士（医学）

(Date of Degree)
2017-09-25

(Resource Type)
doctoral thesis

(Report Number)
甲第7022号

(URL)
https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007022

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。

学位論文の内容要旨

SOX2-silenced squamous cell carcinoma: A highly malignant form of esophageal cancer with SOX2 promoter hypermethylation

SOX2 陰性食道扁平上皮癌はSOX2プロモーター領域のメチル化を伴う高悪性組織亜型である

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
食道胃腸外科学
（指導教員： 掛地　吉弘　教授）

前原　律子

目的：

SRY-related HMG-box transcription factor 2 （以下 SOX2）は胎児性幹細胞の自己再生と幹細胞性の維持に関わる転写因子で、これまでに癌組織においてもSOX2が過剰発現していることが示され、SOX2は癌遺伝子として認識されつつある。本研究はSOX2の過剰発現が食道扁平上皮癌患者の予後に関連するかを検討する目的でスタートしたが、研究課程でSOX2完全欠損の症例が特徴的な臨床病理学的特徴を有していることが見出したので報告する。

方法：

2005年11月から2015年12月に当院食道胃腸外科で術前治療なく根治的切除術を行った食道扁平上皮癌113症例。切除標本での免疫染色を行い、SOX2完全陰性例を同定し、SOX2陽性例と臨床病理学的特徴を比較した。また、SOX2陰性化の機序を探索するため、パラフィンブロックからDNAを抽出し、SOX2遺伝子のコーディング領域、プロモーター領域、非コーディング領域における変異の有無をダイレクトシークエンス法で検討した。また、SOX2陰性群においてSOX2遺伝子のコピー数に変化がないかfluorescent *in situ* hybridizationで検討し

た。さらに、SOX2 のプロモーター領域には CpG island が存在するため、メチル化特異的 PCR を行い、プロモーター領域のメチル化を検討した。

結果：

113 症例中 7 例（7%）で、SOX2 は完全陰性だった。残りの 105 例（93%）では SOX2 の発現は保持されていた。SOX2 陰性例では、上皮内病変においても SOX2 の発現が欠損しており、発癌の早期から発現が消失していると考えられた。また同一患者の多発病変、リンパ節転移巣、転移再発巣のいずれおいても SOX2 の発現は見られなかった。SOX2 陽性例と陰性例を比較すると、SOX2 陰性群は低分化な腫瘍が多く（p=0.002）、pT が高値で（p=0.003）、pStage もより進行例が多かった（p=0.007）。また主病巣から離れた部位にまで達する高度のリンパ管侵襲が SOX2 陰性の 4 例（50%）で見られたが、そういった所見は SOX2 陽性例では見られなかった。SOX2 発現は他の幹細胞・基底細胞マーカー（CD133、p63）の発現と相関しておらず、SOX2 陰性化は単なる幹・基底細胞形質の欠失を反映しているのではないと考えられた。予後に関しては、再発率、原病死率は SOX2 陰性群で有意に高く（p=0.009, p=0.004）、Recurrence-free survival, Disease-specific survival ともに SOX2 陰性群で有意に短かった（p<0.001）。Cox 比例 Hazard モデルによる多変量解析の結果、SOX2 無発現は独立した予後不良因子だった。遺伝子解析では、非コーディング領域を含め SOX2 遺伝子に変異はなく、コピー数に変化も見られなかった。これらの結果から、SOX2 発現陰性化はエピジェネティックな機序であると考えられ、SOX2 遺伝子プロモーター領域のメチル化を調べたところ、SOX2 陽性群に比して SOX2 陰性群で、有意にメチル化が認められた。

結論：

SOX2 陰性食道扁平上皮癌は稀ではあるが、低分化で高度なリンパ管侵襲伴う特徴的な高悪性度組織亜型であると考えられた。SOX2 発現の陰性化はプロモーター領域の過剰なメチル化が関与していると考えられた。

神戸大学大学院医学(系)研究科（博士課程）

論文審査の結果の要旨

受付番号	甲 第 2715 号	氏 名	前原 律子
論文題目 Title of Dissertation	SOX2-silenced squamous cell carcinoma: A highly malignant form of esophageal cancer with SOX2 promoter hypermethylation SOX2 陰性食道扁平上皮癌は SOX2 プロモーター領域のメチル化を伴う高悪性組織亜型である		
審査委員 Examiner	主 査 Chief Examiner 福本 巧 副 査 Vice-examiner 青井貴之 副 査 Vice-examiner 丹生健一		

（要旨は１，０００字～２，０００字程度）

目的：SRY-related HMG-box transcription factor 2 （以下 SOX2）は胎児性幹細胞の自己再生と幹細胞性の維持に関わる転写因子で、これまでに癌組織においても SOX2 が過剰発現していることが示され、SOX2 は癌遺伝子として認識されつつある。本研究は SOX2 の過剰発現が食道扁平上皮癌患者の予後に関連するかを検討する目的でスタートしたが、研究課程で SOX2 完全欠損の症例が特徴的な臨床病理学的特徴を有していることを見出したので、SOX2 完全欠損の意義とその機序を明らかにした。

方法：2005 年 11 月から 2015 年 12 月に当院食道胃腸外科で術前治療なく根治的切除術を行った食道扁平上皮癌 113 症例。切除標本の免疫染色を行い、SOX2 完全陰性例を同定し、SOX2 陽性例と臨床病理学的特徴を比較した。また、SOX2 陰性化の機序を探索するため、パラフィンブロックから DNA を抽出し、SOX2 遺伝子のコーディング領域、プロモーター領域、非コーディング領域における変異の有無をダイレクトシークエンス法で検討した。また、SOX2 陰性群において SOX2 遺伝子のコピー数に変化がないか fluorescent *in situ* hybridization で検討した。さらに、SOX2 のプロモーター領域には CpG island が存在するため、メチル化特異的 PCR を行い、プロモーター領域のメチル化を検討した。

結果：113 症例中 7 例（7%）で、SOX2 は完全陰性だった。残りの 105 例（93%）では SOX2 の発現は保持されていた。SOX2 陰性例では、上皮内病変においても SOX2 の発現が欠損し、発癌の早期から発現が消失していると考えられた。また同一患者の多発病変、リンパ節転移巣、転移再発巣のいずれおいても SOX2 の発現は見られなかった。SOX2 陽性例と陰性例を比較すると、SOX2 陰性群は低分化な腫瘍が多く（p=0.002）、pT が高値で（p=0.003）、pStage もより進行例が多かった（p=0.007）。また主病巣から離れた部位にまで達する高度のリンパ管侵襲が SOX2 陰性の 4 例（50%）で見られたが、SOX2 陽性例では見られなかった。SOX2 発現は他の幹細胞・基底細胞マーカー（CD133、p63）の発現と相関しておらず、SOX2 陰性化は単なる幹・基底細胞形質の欠失を反映しているのではないと考えられた。予後に関しては、再発率、原病死率は SOX2 陰性群で有意に高く（p=0.009, p=0.004）、Recurrence-free survival, Disease-specific survival ともに SOX2 陰性群で有意に短かった（p<0.001）。Cox 比例 Hazard モデルによる多変量解析の結果、SOX2 無発現は独立した予後不良因子だった。遺伝子解析では、非コーディング領域を含め SOX2 遺伝子に変異はなく、コピー数に変化も見られなかった。これらの結果から、SOX2 発現陰性化はエピジェネティックな機序であると考えられ、SOX2 遺伝子プロモーター領域のメチル化を調べたところ、SOX2 陽性群に比して SOX2 陰性群で、有意にメチル化が認められた。

結論：SOX2 陰性食道扁平上皮癌は稀ではあるが、低分化で高度なリンパ管侵襲伴う特徴的な高悪性度組織亜型であると考えられた。SOX2 発現の陰性化はプロモーター領域の過剰なメチル化が関与していると考えられた。

本研究は SOX2 陰性食道扁平上皮癌は低分化で高度なリンパ管侵襲伴う特徴的な高悪性度組織亜型であるという重要な知見を初めて明らかにしており、価値ある業績であると認める。よって、本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があるものと認める。