

学位授与番号：乙3060号

氏名：田邊陽子

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成25年4月24日

学位論文名：

口腔領域重層扁平上皮由来の腫瘍性病変の  
dermokine の発現に関する研究

主論文名：

口腔領域重層扁平上皮由来の腫瘍性病変の dermokine の発現に関する研究

学位審査委員長：加藤孝邦教授

学位審査委員：酒田昭彦教授、伊介昭弘教授

## 論文要旨

論文提出者名	田邊 陽子	指導教授名 羽野 寛
主論文題名: 口腔領域重層扁平上皮由来の腫瘍性病変の <b>dermokine</b> の発現に関する研究		
雑誌名: 慈恵医大誌 128 巻 2 号 (2013 年 3 月号) 掲載予定		
論文要旨: <b>dermokine</b> は重層扁平上皮に特異的に発現している分泌蛋白質であり, 分化抗原である. 最近では重層扁平上皮のみならず, 大腸などの早期の腺癌の細胞の多層化状態において発現することが報告されている.		
本研究で我々は, 口腔重層扁平上皮由来の腫瘍性病変を対象に <b>dermokine</b> がどのように発現しているかを免疫組織化学的方法によって検索し, 併せて再発, 頸部リンパ節転移との関連性を検討した. また一般的に腫瘍診断に用いられている <b>CK14</b> も同時に染色した.		
口腔粘膜における <b>dermokine</b> の染色強度は正常皮膚と比較して弱いが, 広い範囲の有棘層の細胞に染色された. 異型上皮では異型細胞は陰性であった. 高分化型扁平上皮癌では, 腫瘍細胞の細胞質の豊かな細胞に陽性を示したが, 同様の成熟を示すものでも陰性を示すものもあり, <b>dermokine</b> の発現は一様ではなかった. 一方, 分化成熟の乏しい細胞は全て陰性であった. 中分化型扁平上皮癌も一部を除いて陰性であった. また <b>dermokine</b> の発現と局所再発, 頸部リンパ節転移との関連性を認めなかった. 重層扁平上皮における <b>dermokine</b> 陰性細胞の増生は何らかの異常増生を示唆しており, 一方, 扁平上皮癌においては分化度の有用なマーカーと考えられた.		
また <b>CK14</b> については腫瘍細胞に陽性で特に浸潤の先端に強く染色されていた.		

## 論文審査の結果の要旨

田邊陽子氏の学位申請論文は主論文1編、副論文2編からなり、主論文の原題は「口腔領域重層扁平上皮由来の腫瘍性病変の dermokine の発現に関する研究」、英文標題は「Expansion of dermokine in tumor lesion derived from oral stratified squamous epithelium」であり、2013年の東京慈恵医科大学雑誌128巻に掲載された。以下、学位申請論文の要旨と審査委員会における審査結果を記載する。

dermokine は重層扁平上皮である皮膚表皮に特異的に発現している分泌蛋白質であり、皮膚扁平上皮では有棘層中層から上層、顆粒層に発現している。しかし、基底細胞を含む重層扁平上皮下層の細胞には認められない。この dermokine は最近皮膚重層扁平上皮のみならず、他部位の重層扁平上皮や、腺癌でも単層上皮が重層化する領域に発現することが明らかにされ、大腸などでは早期の腺癌で細胞の多層化状態において発現することが報告されている。またこの dermokine は血清中にも検出されることから早期発見の腫瘍マーカーとして利用できないか検討もされている。

今回の田邊氏の研究は、口腔重層扁平上皮由来の腫瘍性病変を対象に dermokine がどのように発現しているかを免疫組織化学的方法によって検索し、併せて再発、頸部リンパ節転移との関連性を検討した。また一般的に腫瘍診断に用いられている CK14、も同時に染色した。

口腔粘膜における dermokine の染色強度は正常皮膚と比較して弱いが、広い範囲の有棘層の細胞に染色された。CK14 は重層扁平上皮のほぼ全層にわたって細胞質に陽性像が認められた。異型上皮では Low grade dysplasia の重層扁平上皮の中層から表層では弱陽性を示したが、異型細胞の増生を示す下層では陰性であった。CK14 は全層で陽性であった。High grade dysplasia では重層扁平上皮の上層に弱陽性を示したが、異型細胞の増生を示す領域では陰性であった。CK14 は異型細胞の部分で強陽性であった。高分化型扁平上皮癌では、腫瘍細胞の細胞質の豊かな細胞に陽性を示したが、同様の成熟を示すものでも陰性を示すものもあり、dermokine の発現は一樣ではなかった。一方、分化成熟の乏しい細胞は全て陰性であった。中分化型扁平上皮癌も細胞質が分化していると考えられる有棘細胞類似細胞が出ている領域に一部陽性細胞が認められたが、大部分の腫瘍細胞では陰性であった。また dermokine の発現と局所再発の有無、頸部リンパ節転移の有無、再発までの期間などとの関連性を検討したが有意差は認められなかった。しかし、重層扁平上皮における dermokine 陰性細胞の増生は何らかの異常増生を示唆しており、また、扁平上皮癌においては分化度の有用なマーカーと考えられた。

CK14 については腫瘍細胞に陽性で特に浸潤の先端に強く染色されていた。

平成25年4月10日に審査員長加藤孝邦および酒田昭彦教授、伊介明弘教授の両審査員、羽野寛教授の出席のもとに公開学位審査会を開催し、田邊氏による研究概要の発表に続いて口頭試問を実施した。口頭試験においては以下の質問があった。

(1) dermokine の染色性は細胞の N/C 比の高い未熟な細胞で陰性だったが、どのようなことが考えられるのか。(2) dermokine の染色性とリンパ節転移や生存率との間に有意差が認められなかったのはなぜか。(3) dermokine に注目して研究を行ったのはなぜか。

(4) 分泌蛋白である根拠は何なのか。(5) 口腔がんでの他の研究や他の頭頸部癌での研究の結果と比較してどうなのか。(6) 食道や子宮の扁平上皮癌での研究は行われているのかまた今回の研究結果と違いがあるのか、また違いがあればその差は何によるものか。(7) 高分化型扁平上皮癌では染色性が高度に認められるが中分化癌では認められないのはなぜか。(8) 口腔がんでも血液中に認められるのか。また認められた場合腫瘍マーカーとしての有用性は如何なものか。(9) 頭頸部咽頭表在癌では dermokine が染色されるか、正常と粘膜内癌の鑑別に使用することが可能か。

これらの質問に対して、田邊氏は最近の文献を引用しつつ、自らの考えを交えて回答し、活発な論議がなされた。その後審査委員会にて慎重に審議した結果、田邊氏の研究は頭頸部癌でこれまで行われていない最新の研究であり、今後腫瘍マーカーとしても期待されることを提起しており、学位論文として価値あるものと認定した次第である。