

## 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

田 邊 陽 子<sup>1, 2</sup>      羽 野 寛<sup>1</sup>  
市ノ川 義 美<sup>2</sup>      松 井 毅<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 東京慈恵会医科大学病理学講座

<sup>2</sup> 帝京大学医学部附属病院歯科口腔外科

<sup>3</sup> 京都大学物質-細胞統合システム拠点 (iCeMS)

(受付 平成 24 年 12 月 21 日)

## EXPRESSION OF DERMOKINE IN TUMOR LESIONS DERIVED FROM ORAL STRATIFIED SQUAMOUS EPITHELIUM

Yoko TANABE<sup>1,2</sup>, Hiroshi HANO<sup>1</sup>

Yoshimi ICHINOKAWA<sup>2</sup>, and Takeshi MATSUI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine

<sup>2</sup>Oral and Maxillofacial Surgery, Teikyo University Hospital

<sup>3</sup>Institute for Integrated Cell-Material Sciences(iCeMS), Kyoto University

Dermokine is a protein and differentiation antigen produced by and specific for stratified squamous epithelium. Recently, adenocarcinoma cells with stratification in early colorectal cancers were found to express dermokine. In the present study, we examined dermokine expression immunohistochemically in neoplasms arising from the oral mucosa and the relationship of dermokine expression to lymph-node metastasis and local recurrence. Dermokine was more weakly but more widely positive in cells of the prickle cell layer of stratified squamous epithelium of the oral mucosa in comparison with stratified squamous epithelium of the skin. In squamous dysplasia and carcinoma in situ, atypical cells and carcinoma cells were negative for dermokine. Some cells with a wide cytoplasm in well-differentiated squamous cell carcinoma expressed dermokine, but not all such cells did. On the other hand, carcinoma cells with a moderate to high nuclear/cytoplasmic ratio did not express dermokine. In conclusion, dermokine is an effective marker for the degree of differentiation of squamous cell carcinoma, and an increase in the number of dermokine-negative cells in stratified squamous epithelium indicates abnormal cell proliferation.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2013;128:73-82)

Key words: dermokine, oral stratified squamous epithelium, squamous cell carcinoma

### I. 緒 言

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因子であり、Matsuiら<sup>1)</sup>およびMoffattら<sup>2)</sup>により同定された。dermokineは皮膚重層扁平上皮では、有棘層中層から上層、顆粒層に発現しているが、基底細胞を含む重層扁平

上皮下層の細胞では認められない。その後、dermokineは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していることが明らかにされてきた<sup>3)</sup>。

口腔領域における悪性上皮性腫瘍(癌)の組織型はほとんどが扁平上皮癌である<sup>4)</sup>。浸潤型の扁平上皮癌は角化の度合いによって、高度の角化傾

向を示すものを高分化型，角化傾向に乏しいものを低分化型，その中間を中分化型に分類し，さらに未分化癌がある．その他の癌の組織型としては，移行上皮癌，基底細胞癌，神経内分泌細胞癌，紡錘細胞癌がある．そして非浸潤性癌は上皮内癌として位置づけられ，病理組織学的な前癌病変として上皮性異形成がある．異形成（dysplasia）は，2000年のWHO分類においては浸潤を欠く上皮内腫瘍性病変として定義され，2012年の頭頸部癌取扱規程では，頭頸部領域の異型を有する上皮において，過形成（hyperplasia）と区別し得る，細胞異型，構造異型がともに備わった，領域性の明瞭な腫瘍性病変として分類されている<sup>5)</sup>．

今回我々は，口腔重層扁平上皮由来の腫瘍性病変を対象に上記のdermokineがどのように発現しているかを検索し，また，局所再発および後発頸部リンパ節転移との関連の有無についても検討した．

## II. 材 料 と 方 法

### 1. 対象

帝京大学医学部附属病院歯科口腔外科において生検または手術を行った口腔扁平上皮癌20症例を対象とした（Table 1）．手術検体のような比較的大きな検体では腫瘍中心部（main sample 20部位）と腫瘍辺縁部（additional sample 8部位）の2ヵ所での検索を行い，病変組織26部位，腫瘍性病変が明らかではない口腔粘膜組織（非腫瘍性口腔粘膜組織）2部位，合計28部位となった．20症例の内訳は男性10例，女性10例，年齢は24歳から96歳（平均年齢67.9歳）であった．部位は舌15例，頬粘膜5例で，そのTNM分類の内訳は舌癌：T<sub>1</sub>N<sub>0</sub> 3例，T<sub>2</sub>N<sub>0</sub> 10例（earlyT<sub>2</sub>:7例，lateT<sub>2</sub>:3例），T<sub>3</sub>N<sub>0</sub> 1例，T<sub>4</sub>N<sub>2</sub> 1例，頬粘膜癌：T<sub>1</sub>N<sub>0</sub> 2例，T<sub>2</sub>N<sub>0</sub> 3例（earlyT<sub>2</sub>:2例，lateT<sub>2</sub>:1例）であった．また，手術材料の一部より採取した成人の正常皮膚組織を非腫瘍性口腔粘膜組織に対するコントロールとした．

なお，本研究は東京慈恵会医科大学倫理委員会（受付番号18-192 4854）および帝京大学倫理委員会（平成19年1月25日承認）の承認を得て行った．

### 2. 方法

各症例のパラフィンブロックよりHE標本を作製して，通常の観察を行うと同時に以下の方法でdermokineの免疫染色を行った．これに加え，重層扁平上皮の基底層細胞に存在し<sup>6)</sup>，上皮系マーカーとして診断に用いられているCK14も染色した．

パラフィンブロックを5μmの厚さに薄切し，フルオレシルチアミンを用いたチアミン増幅法により免疫組織染色を行った．すなわち，98℃40分にて抗原の賦活化を行い，3%過酸化水素水（室温20分）で内因性ペルオキシダーゼを除去，Wash buffer（pH7.2のPBS液と0.3% Tween20の混合液）になじませた後，Avidin Biotin Blocking Kitにて室温45分でブロッキングを行った．次に一次抗体を4℃12時間反応させ，Wash bufferにて洗浄，DABにて発色させた．水洗後，マイヤーのヘマトキシリンにて核の染色を行った後，鏡検した．

一次抗体として，マウス抗ヒトdermokineモノクローナル抗体（培養上清液，Kojin Bio），ウサギ抗Keratin14ポリクローナル抗体（1:1000, Covance, Berkeley, CA）を用いた．

非腫瘍性口腔粘膜組織の染色の状態については，皮膚組織と比較して観察した．腫瘍性病変の染色の程度は非腫瘍性口腔粘膜組織を陽性コントロールとして，dermokine，CK14をそれぞれ4段階で判定した．対物10倍で鏡検を行い，標本によっては対物20倍で観察した．細胞が全く染色されないものを（-），ほとんど識別できないほどのかすかな染色があるもの，あるいは非腫瘍性口腔粘膜組織と同程度に染色される細胞数が1視野あたり全体の細胞数に対して10%未満を（±），非腫瘍性口腔粘膜組織と同程度に染色される細胞数が1視野あたり全体の細胞数に対して10%以上を（+），非腫瘍性口腔粘膜組織よりも強く染色される細胞数が1視野あたり全体の細胞数に対して10%以上を（++）とした．

## III. 結 果

### 1. 組織診断

HE染色による診断の結果は，症例別についてはTable 1に，またmain sample, additional sample

Table 1. Clinicopathological characteristics, histological diagnosis and immunohistochemical findings

	Age	Sex	Site of tumor	TNM stage	Specimen	Degree of defferentiation of SCC and dysplasia	Dermokine Expression	CK14 Expression	Prognosis
1	76	M	tongue	T2N0	M	well-differentiated SCC	++ *	++	LR
					A	low-grade dysplasia	- (atypical cells)	++ (atypical cells)	
2	64	M	tongue	T2N0	M	well-differentiated SCC	++ *	++	FC
3	80	M	tongue	T2N0	M	well-differentiated SCC	++ *	++	FC
					A	low-grade dysplasia	- (atypical cells)	++ (atypical cells)	
4	24	M	tongue	T2N0	M	well-differentiated SCC	++ *	++	LN
5	73	F	tongue	T1N0	M	well-differentiated SCC	- **	++	LN
					A	high-grade dysplasia	- (atypical cells)	++ (atypical cells)	
6	70	M	tongue	T2N0	M	well-differentiated SCC	± *	++	LN
7	60	F	tongue	T1N0	M	SCC with microinvasive	- (microinvasive)	++	LN
8	79	F	tongue	T2N0	M	moderately differentiated SCC	-	++	LN
					A	low-grade dysplasia	- (atypical cells)	++	
9	54	M	tongue	T2N0	M	well-differentiated SCC	++ *	++	LN
10	66	F	tongue	T2N0	M	well-differentiated SCC	++ *	++	FC
					A	low-grade dysplasia	- (atypical cells)	++ (atypical cells)	
11	57	M	tongue	T4N2	M	spindle cell carcinoma	-	++	LN , OM
12	74	F	tongue	T2N0	M	well-differentiated SCC	++ *	++	FC
13	55	M	tongue	T3N0	M	well-differentiated SCC	++ *	++	FC
14	96	M	tongue	T1N0	M	well-differentiated SCC	++ *	++	FC
15	49	F	tongue	T2N0	M	well-differentiated SCC	++ *	++	FC
16	71	F	buccal mucosa	T2N0	M	well-differentiated SCC	++ *	++	LR
					A	high-grade dysplasia	- (atypical cells)	++ (atypical cells)	
17	73	F	buccal mucosa	T1N0	M	well-differentiated SCC	+ *	++	FC
18	71	M	buccal mucosa	T2N0	M	well-differentiated SCC	++ *	++	FC
19	80	F	buccal mucosa	T1N0	M	moderately differentiated SCC	-	++	FC
20	86	F	buccal mucosa	T2N0	M	well-differentiated SCC	++ *	++	LR

Sex :  
M ; male, F; female  
Specimen :  
M; main sample,  
A; additonalsample

Expression :  
++ ; strongly positive  
+ ; positive  
± ; weakly positive  
— ; negative

\*; Dermokineis partially positive in cancer cells.  
\*\* ; There might be a problem in dyeing.

Prognosis :  
FC ; free of cancer  
LR ; local recurrence  
LN ; lymph node metastasis  
OM ; osseous metastasis

ごとにまとめたものはTable 2に示したが、高分化型扁平上皮癌が圧倒的に多かった。なお、High-grade dysplasiaの2部位は高分化型扁平上皮癌の検体の辺縁部より採取されたものであり、Low-grade dysplasiaの4部位のうち、3部位は高分化型扁平上皮癌の検体の辺縁部、1部位は中分化型扁平上皮癌の検体の辺縁部より additional sampleとして採取されたものであった。非腫瘍性病変の2部位はともに高分化型扁平上皮癌の検体の辺縁部の組織であった (Fig. 1a, b, c, d)。

## 2. 免疫染色の結果

1) 非腫瘍性組織および腫瘍組織における dermokine, CK14の発現

(1) 正常皮膚組織 (コントロール) (Fig. 2a, b)

dermokineは有棘層上部から顆粒層に発現し、基底層、有棘層中・下部、角化層は陰性であった。CK14は基底層から有棘層にかけて染色された。

(2) 非腫瘍性口腔粘膜組織 (コントロール, 2部位) (Fig. 3a, b, c)

dermokineは主として有棘層中上層に陽性像で

Table 2. Summary of histological diagnosis

Histological diagnosis of the main tissue samples	cases	Histological diagnosis of the additional samples	Number of samples
well-differentiated SCC	16	High-grade dysplasia	2
moderately differentiated SCC	2	Low-grade dysplasia	4
SCC with microinvasive	1	Non neoplastic squamous cell epithelium	2
spindle cell carcinoma	1		
total	20	total	8

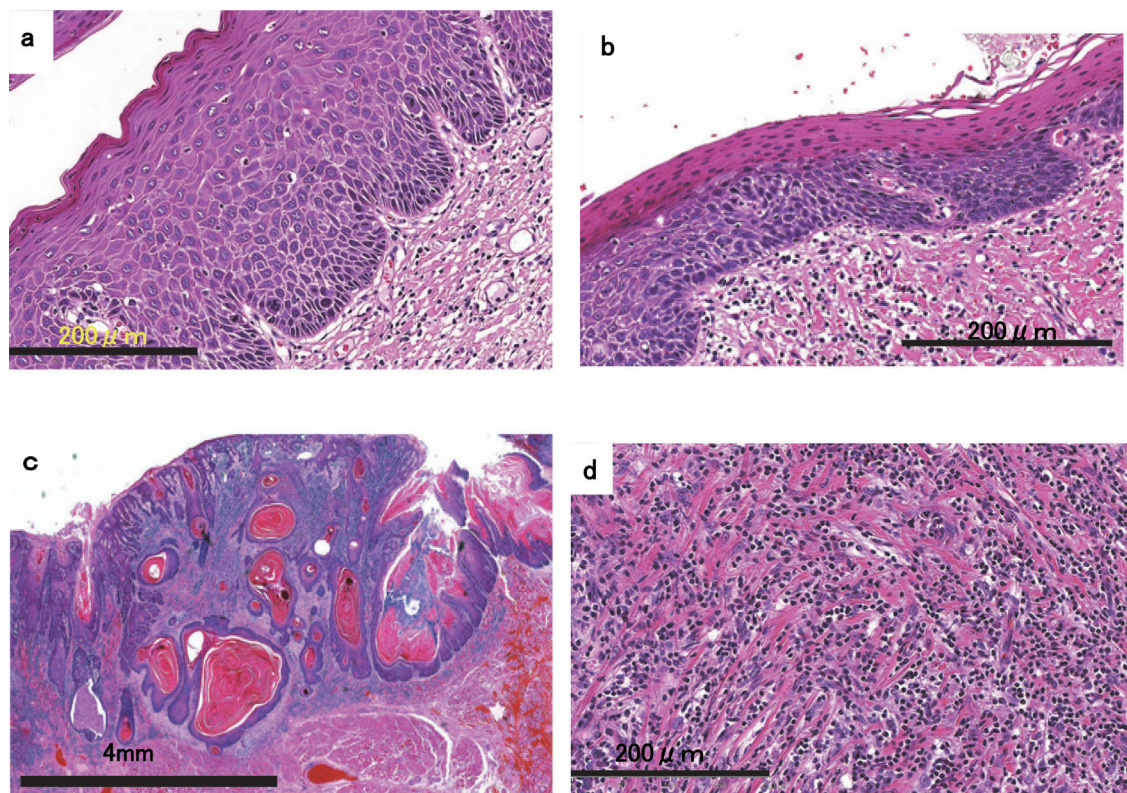


Fig. 1. Histologic features of neoplastic lesions of the oral mucosa (H-E).

a: Low-grade dysplasia

b: High-grade dysplasia

c: Well-differentiated squamous cell carcinoma

d: Spindle cell carcinoma



あり、皮膚組織とは異なる染色結果を示していた (Fig. 3b). CK14は重層扁平上皮のほぼ全層にわたって、細胞質に陽性像が見られた (Fig. 3c).

### (3) 上皮性異形成

#### ①Low-grade dysplasia (4部位)

4部位は全て舌である。dermokineは2部位で、重層扁平上皮の中層から表層で弱陽性を示していたが、異型細胞の増生を示す下層では陰性であった。染色性は(±)と判定した。CK14は全層性に染色されていた(染色性: +)。

#### ②High-grade dysplasia (2部位) (Fig. 4a, b, c)

舌1部位、頬粘膜1部位である。dermokineは重層扁平上皮の上層に微弱な陽性像を示していたが、異型細胞の増生を示す領域では陰性であった。染色性は(±)と判定した。CK14は異型細胞の部分で強い染色性を示していた(染色性: ++).

#### (4) 微小浸潤癌 (1部位)

舌の1部位のみの結果である。浸潤部において dermokineは陰性であり(染色性: -), CK14は強く発現していた(染色性: ++).

#### (5) 高分化型扁平上皮癌 (16部位) (Fig. 5a, b, c) (Table 3)

舌12部位、頬粘膜4部位である。舌の1部位で dermokineに染色されなかったが、染色の問題と考えられた。その他の部位での dermokineの染色性は(±)から(++)まで認められたが、そのほとんどが(++)であった。dermokineはcancer pearlの周辺の領域において、細胞質の豊かな有棘層細胞に類似する癌細胞に陽性像がみられたが、しかし一方で同様に細胞質の広い細胞でも陰性のものもあり、当該蛋白発現は一様ではなかった。また角化細胞が玉ねぎ状を示すcancer pearl自体は陰性であり、N/C比の高い未熟な細胞も陰性であった。

またCK14は浸潤増殖先端の増殖活性の高い細胞に強陽性像が見られた(染色性: ++)(Fig. 5c).

#### (6) 中分化型扁平上皮癌 (2部位) (Fig. 6a, b, c)

舌1部位、頬粘膜1部位である。中分化型扁平上皮癌では、dermokineは大部分の腫瘍細胞は陰性であるが、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局所的に陽性像が認められた (Fig. 6b). 染色性は(±)と判定した。CK14は全域で強陽性を示していた(染色性: ++)(Fig. 6c).

Table 3. Immunohistochemical findings and course of well-differentiated SCC

prognosis	dermokine expression				CK14 expression	total
	-	±	+	++	++	
free of cancer	0	0	2	7	9	9
local recurrence	0	0	0	3	3	3
lymph node metastasis	0	1	0	2	3	3
total	0	1	2	12	15	15

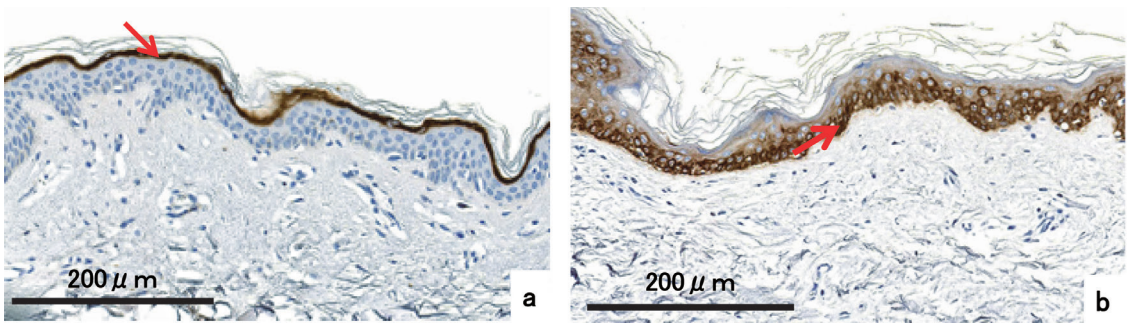


Fig. 2. Immunohistochemical staining for dermokine and CK14 in normal skin tissue.

a: Dermokine is expressed in the prickle cell layer and granular layer (arrow).

b: CK14 is expressed in the prickle cell layer and basal layer (arrow).

## (7) 紡錘細胞癌 (1 部位)

舌の1部位のみの結果である。dermokineにおいては腫瘍細胞に発現が認められず(染色性: -), CK14のみ腫瘍細胞に強陽性を示した(染色性: ++).

## 2) 局所再発および後発頸部リンパ節転移の有無と抗体の発現の関係

本研究の対象は20症例であるが, 対象条件を一定するにあたって, 高分化型扁平上皮癌を対象とした (Table 3). なお高分化型扁平上皮癌のうち1例はdermokineの染色に問題があったと考えられるため, 合計15例に対して検討を行った. また, CK14についてはすべての症例において染色結果が(++)であったため, dermokineのみとした.

15例の経過は, 調査期間中に局所再発および頸部リンパ節転移, 遠隔転移のなかった症例が9例, それに対して局所再発症例が3例, 後発頸部

リンパ節転移症例が3例であった. ここでは, 高分化型扁平上皮癌とdermokineの染色性と局所再発, 後発頸部リンパ節転移との関係について検討した. 調査期間は手術後4年間とした. 統計的検討はStatView5.0を使用し, フィッシャー直接確率法で5%未満を有意とした.

## (1) 局所再発の有無とdermokineの発現について

局所再発3例の内訳は, 舌癌T<sub>2</sub>症例1例, 頬粘膜癌T<sub>2</sub>症例2例であった. 手術検体のsurgical marginはいずれも陰性であった. 対照として局所再発の認められなかった12例を用い, 両者を比較した. 染色性は局所再発群3例ともすべて(++)であり, 対照群は(±):1例, (+):2例, (++) : 9例で, 両群の関係性を検討することはできなかった.

## (2) 後発頸部リンパ節転移の有無とdermokineの発現について

後発頸部リンパ節転移症例群は舌癌T<sub>2</sub>症例3例

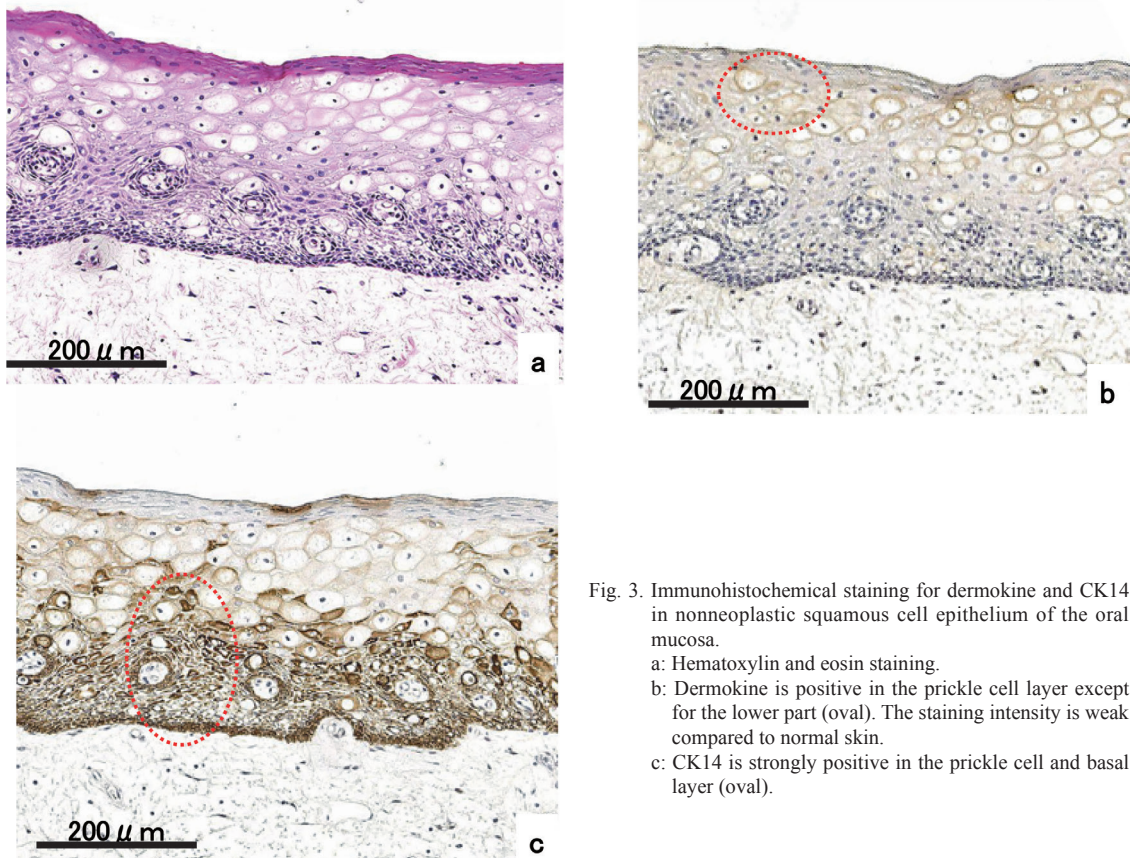


Fig. 3. Immunohistochemical staining for dermokine and CK14 in nonneoplastic squamous cell epithelium of the oral mucosa.

a: Hematoxylin and eosin staining.

b: Dermokine is positive in the prickle cell layer except for the lower part (oval). The staining intensity is weak compared to normal skin.

c: CK14 is strongly positive in the prickle cell and basal layer (oval).



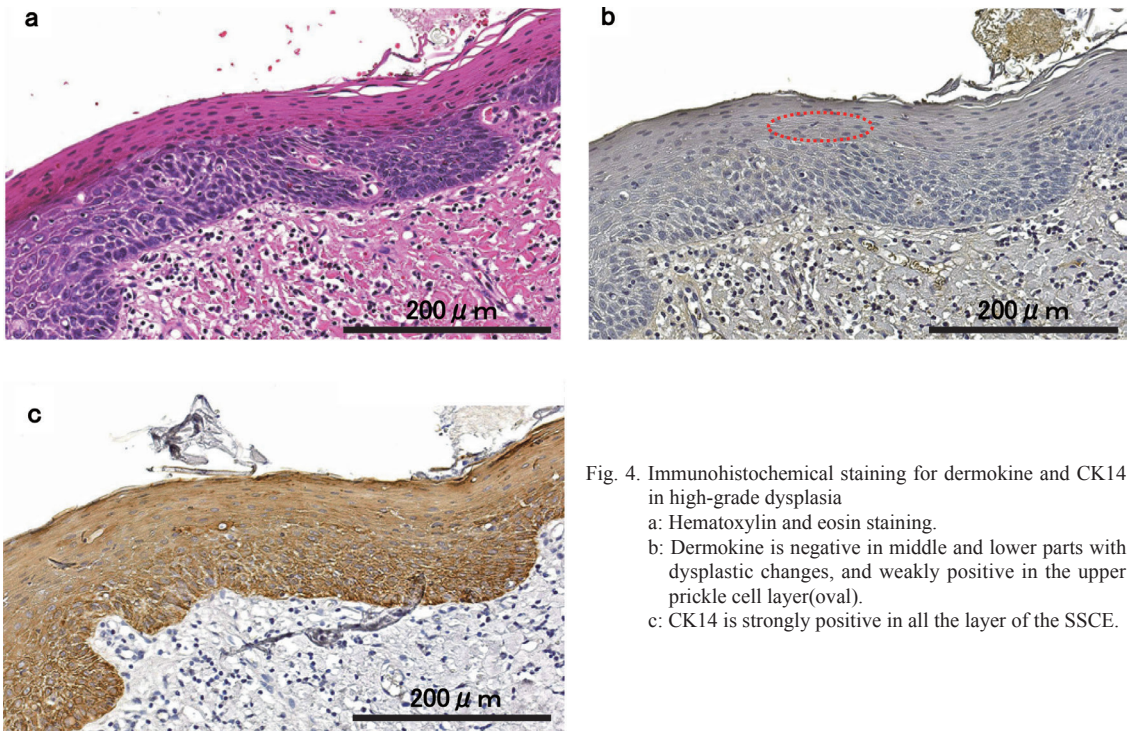


Fig. 4. Immunohistochemical staining for dermokine and CK14 in high-grade dysplasia  
a: Hematoxylin and eosin staining.  
b: Dermokine is negative in middle and lower parts with dysplastic changes, and weakly positive in the upper prickle cell layer(oval).  
c: CK14 is strongly positive in all the layer of the SSCE.

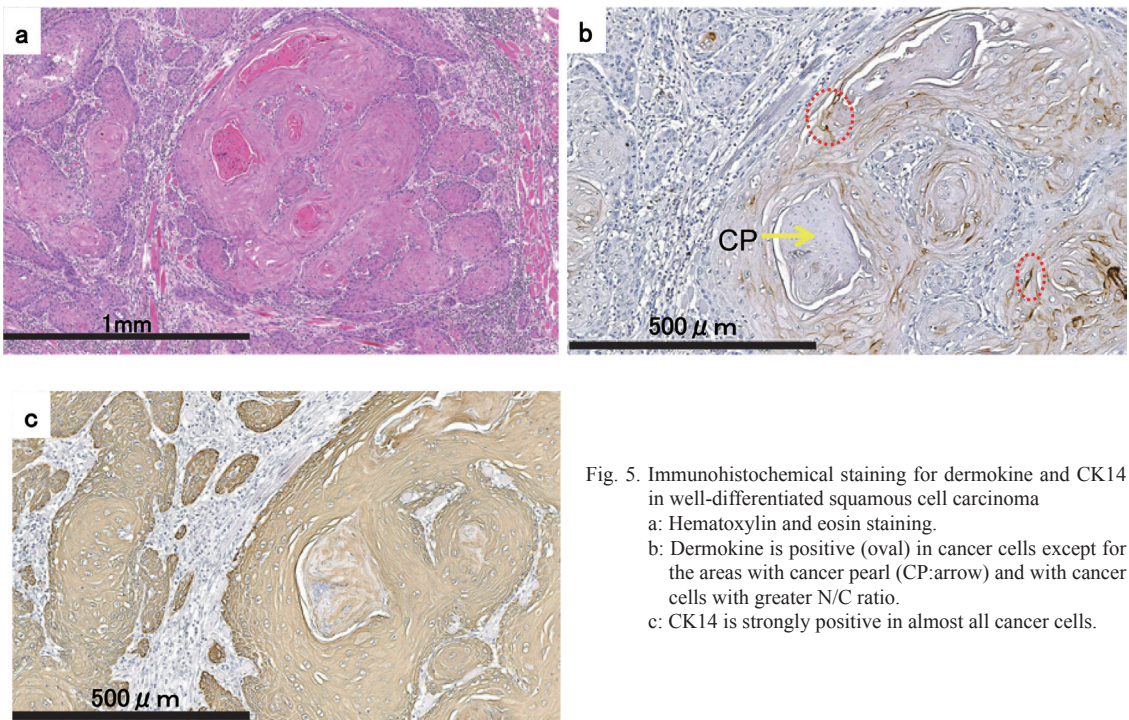


Fig. 5. Immunohistochemical staining for dermokine and CK14 in well-differentiated squamous cell carcinoma  
a: Hematoxylin and eosin staining.  
b: Dermokine is positive (oval) in cancer cells except for the areas with cancer pearl (CP:arrow) and with cancer cells with greater N/C ratio.  
c: CK14 is strongly positive in almost all cancer cells.



で、頸部リンパ節転移のなかった対照群は12例であった。dermokineの染色性は、頸部リンパ節転移群では(±):1例,(++):2例,対照群では(+):2例,(++):10例であり、両群の染色性に有意差は認められなかった( $p=0.226374$ )。

#### IV. 考 察

重層扁平上皮特異的分泌蛋白質 dermokine- $\alpha$ ,  $\beta$ は, Matsuiら<sup>1)</sup>やMoffattら<sup>2)</sup>により発見され, さらに dermokineには $\alpha$ と $\beta$ に加えて,  $\gamma$ ,  $\delta$ などの isoformsがあることが知られている<sup>7) 8)</sup>。分泌型 dermokine- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ は重層扁平上皮に出現するだけでなく, 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Tagiら<sup>3)</sup>により報告されており, これは血清中にも検出されることから早期発見のマーカーとして利用できないか検討されている。また, Watanabeら<sup>9)</sup>は膵管内乳頭粘液性腫瘍と浸潤性膵管癌における dermokineの発現について報告しており, これまで用いられてきたCA19-9などの腫瘍マーカーと組み合わせて用いることにより膵癌を早期に発見

できる可能性があるとした。

dermokineの機能については, まだ十分に解明されていないが, 重層扁平上皮における細胞の分化と関連する分泌因子であるとされている<sup>1)-3)</sup>。事実, 正常皮膚重層扁平上皮においては, 有棘層の上層ほど強く染色されるのはこの考えを支持する。ただし角化層においては染色性が失われており, 当該蛋白の喪失を示唆している。これに対して非腫瘍性口腔粘膜組織においては, 重層扁平上皮の有棘層中・下層に陽性像を示していた。この発現像は皮膚とは明らかに異なっており, 口腔重層扁平上皮の独自の分化を示唆していると考えられる。口腔粘膜の高分化型扁平上皮癌において dermokineは腫瘍細胞の細胞質が分化成熟し広くなると陽性を示しはじめるが, 細胞質の成熟の乏しい細胞やcancer pearlの部分は陰性であった。中分化型扁平上皮癌では腫瘍細胞の細胞質の発達が悪くN/C比の比較的高い未熟な細胞は陰性を示していた。さらに上皮性異形成ではdermokineは異型細胞には陰性であった。また症例が少なく参考所見であるが, 紡錘細胞癌および微小浸潤癌では dermokineは腫瘍細胞には陰性であった。これ

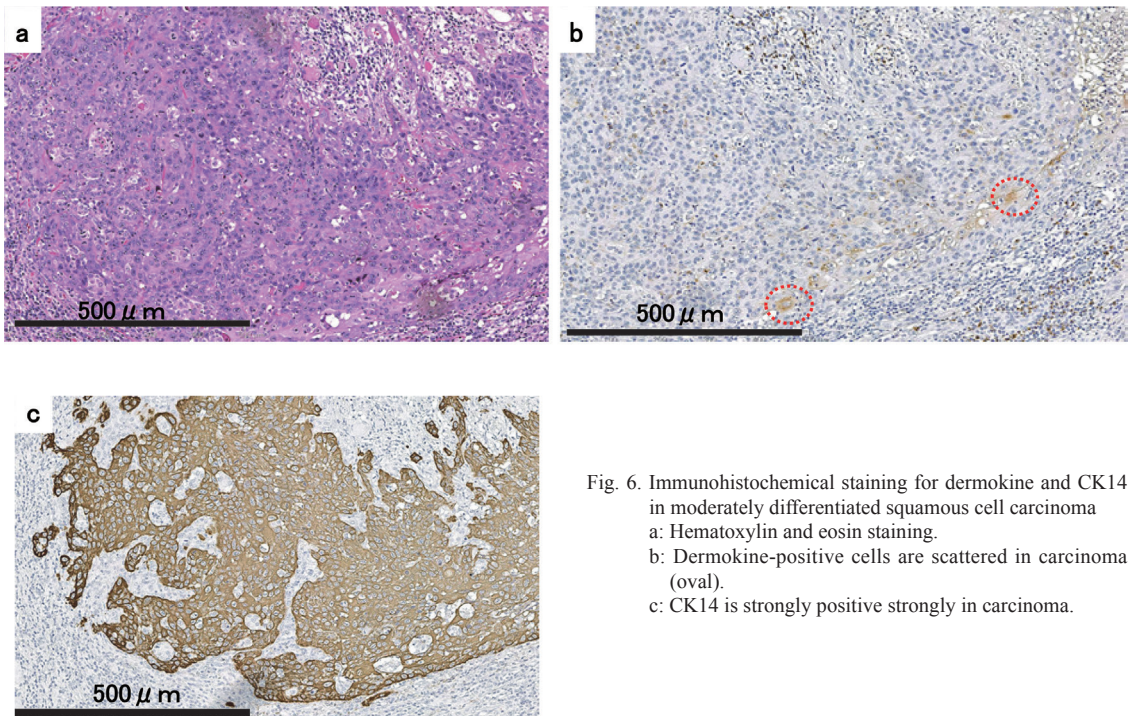


Fig. 6. Immunohistochemical staining for dermokine and CK14 in moderately differentiated squamous cell carcinoma  
a: Hematoxylin and eosin staining.  
b: Dermokine-positive cells are scattered in carcinoma (oval).  
c: CK14 is strongly positive strongly in carcinoma.



らの事は、分化抗原である dermokine の産生が癌においても行われていることを示しており、dermokine 本来の機能を反映しているものと考えられる。この点では、扁平上皮癌の分化度の指標として有用であると思われる。換言すれば異型細胞ないし腫瘍細胞が陰性であったのは、扁平上皮細胞としての細胞質の成熟度が弱いためと考えられた。高分化型扁平上皮癌の細胞の中で広い細胞質をもつものの dermokine の染色性が一様でなかったこともこの成熟度に関係していると思われるが、癌においては細胞質の成熟度と dermokine の産生に解離があったと考えられる。このような dermokine と重層扁平上皮の分化度の関係については Hasegawa ら<sup>10)</sup> も皮膚疾患について検討しており、我々と同様の結果を得ている。このメカニズムについて Hasegawa らは epithelial growth factor のような増殖因子は dermokine の発現を減少させるとし、分化度が下がれば、つまり細胞が未熟であれば dermokine の発現が減少するとした。

一般に、分子量 53 kDa および 56.5 kDa である CK10/13 は、正常な重層扁平上皮の基底細胞層を除く上皮細胞に陽性反応を示し、分子量 50 kDa である CK14 は、CK10/13 とは対照的に基底細胞層に陽性反応を示す<sup>11) 12)</sup>。信澤ら<sup>13)</sup> は、口腔扁平上皮癌の周囲の上皮性異形成のサイトケラチンの発現について報告し、正常口腔粘膜では基底細胞層に発現する CK14 は、分化の異常で増殖能を獲得して基底細胞より表層に発現するようになるため、上皮性異形成の有無の診断に有用とした。また Okada ら<sup>14)</sup> は舌の上皮性異形成および癌腫におけるサイトケラチンの発現について報告しているが、CK14 は全層性に陽性であったという。本研究において、CK14 は非腫瘍性口腔粘膜では基底層から有棘層に陽性であるが、異型細胞が出現するようになるとその染色性は強くなり、浸潤増殖先端の増殖活性の高い細胞に強陽性像が見られたり、上皮性異形成および癌腫において全層性に発現していることなど、上述の報告と同様の結果であった。

本研究では重層扁平上皮特異蛋白の dermokine の発現状態（免疫染色の染色状態）と局所再発、リンパ節転移との関係について検討したが、関連性は見られなかった。口腔癌の治療成績を左右す

る因子の 1 つは頸部リンパ節転移である。口腔癌の潜在的リンパ節転移は 8 ～ 48.2% と差があるが、舌癌では T1 ～ 2 症例でも潜在的リンパ節転移が 26.8 ～ 48.2% と高く、本邦における多施設共同研究ではリンパ節転移のない症例（N0）の後発頸部リンパ節転移は T<sub>1</sub> で 19%，early T<sub>2</sub> で 33% との報告がある<sup>15) 16)</sup>。初期の口腔癌における頸部リンパ節転移予測因子については、今までに腫瘍の厚み<sup>17) -21)</sup>，組織学的悪性度<sup>18) 21)</sup>，浸潤様式<sup>18) -21)</sup>，分化度，脈管浸潤や神経浸潤<sup>18)</sup> などが報告されている。上記のごとく dermokine 染色性とリンパ節転移との関係が見られなかったという事については、dermokine は組織学的成熟度の指標であり、上述の因子のような生物学的態度とは関係がない、ということを示唆していると思われる。

口腔癌においても、早期診断、早期治療がきわめて重要であることは論をまたないが、現時点では早期診断の有用な腫瘍マーカーはまだ確立されていない。ワルダイヤー輪より前方に位置する口腔では炎症が常在し、反応性の異型病変と上皮性異形成との鑑別が困難な場合が少なくない。さらに口腔領域における上皮内癌との鑑別も問題となるが、これらの鑑別については HE 染色のような形態学的診断基準に加えて、Ki67, CK13, CK17 などの免疫染色が有用なことが多い<sup>22)</sup>。たとえば CK13 では正常な口腔粘膜では陽性であるが、上皮内癌では陰性になり、CK17 では正常な口腔粘膜では陰性であるが、上皮内癌では陽性になる。dermokine も非腫瘍性重層扁平上皮においては中・上層に陽性、また上皮性異形成では異型細胞の存在する部位ではほとんど発現が認められない。このことをふまえると、dermokine 陰性細胞の増加は少なくとも何らかの異常細胞の増生を示唆していると考えられる。

## V. 結 語

口腔重層扁平上皮由来の腫瘍性病変を対象に、皮膚重層扁平上皮に特異的に発現している皮膚特異的分泌因子 dermokine がどのように発現しているかを検索した。また局所再発、後発頸部リンパ節転移との関連性についても検討し、dermokine の発現について次の結論を得た。①非腫瘍性口腔

粘膜組織においては皮膚組織とは明らかに異なる発現であり、口腔重層扁平上皮の独自の分化を示唆していた。②上皮性異形成における異型細胞増殖部位では陰性であり、浸潤性の扁平上皮癌においては腫瘍細胞の細胞質が分化成熟し広くなると陽性を示しはじめるが、細胞質の成熟の乏しい細胞やcancer pearlの部分は陰性であった。③分化抗原であるdermokineの産生が癌においても非腫瘍性病変と同様に行われていたが、癌においては細胞質の成熟度とdermokineの産生に解離があったと考えられる。④局所再発、頸部リンパ節転移との関連性は認められなかった。

また、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た。

#### 著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

## 文 献

- Matsui T, Hayashi-Kisumi F, Kinoshita Y, Katahira S, Morita K, Miyachi Y, et al. Identification of novel keratinocyte-secreted peptides dermokine- $\alpha/\beta$  and a new stratified epithelium-secreted protein gene complex on human chromosome 19q13.1. *Genomics*. 2004; 84: 384-97.
- Moffatt P, Salois P, St-Amant N, Gaumond MH, Lancot C. Identification of a conserved cluster of skin-specific genes encoding secreted proteins. *Gene*. 2004; 334: 123-31.
- Tagi T, Matsui T, Kikuchi S, Hoshi S, Ochiai T, Kokuba Y, et al. Dermokine as a novel biomarker for early-stage colorectal cancer. *J Gastroenterol*. 2010; 45: 1201-11.
- 朔敬. 口腔粘膜扁平上皮癌とその境界病変: 組織学的評価に関する新しい動向とその病理組織学的背景. 新潟歯会誌. 2002; 32: 209-24.
- 日本頭頸部癌学会 編. 頭頸部癌取扱い規約. 第5版. 東京: 金原出版; 2012. p.62-3.
- 清水宏. あたらしい皮膚科学. 第2版. 東京: 中山書店; 2011.p.8.
- Naso MF, Liang B, Huang CC, Song XY, Shahied-Arrude L, Belkowski SM, et al. Dermokine: an extensively differentially spliced gene expressed in epithelial cells. *J Invest Dermatol*. 2007; 127: 1622-31.
- Toulza E, Galliano MF, Jonca N, Gallonaro H, Mechin MC, Ishida-Yamamoto A, et al. The human dermokine gene: description of novel isoforms with different tissue-specific expression and subcellular location. *J Invest Dermatol*. 2006; 126: 503-6.
- Watanabe K, Oochiai T, Kikuchi S, Kumano T, Matsui T, Morimoto K, et al. Dermokine expression in intraductal papillary-mucinous neoplasm and invasive pancreatic carcinoma. *Anticancer Res*. 2012; 32: 4405-12.
- Hasegawa M, Higashi K, Yokoyama C, Yamamoto F, Tachibana T, Matsushita T, et al. Altered expression of dermokine in skin disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012 May 31. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04598.x.
- 奥結香. 口腔扁平上皮癌切除断端部における免疫組織化学的検討. 明海歯学. 2009; 38: 77-90.
- Berkovitz BK, Barrett AW. Cytokeratin intermediate filaments in oral and odontogenic epithelia. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol*. 1998; 40: 4-23.
- 信澤愛子, 根岸明秀, 佐野孝昭, 小山徹也, 横尾 聡. 口腔癌に付随する上皮異形成のCytokeratin発現に関する免疫組織学的検討 (抄). 日口腔外会誌. 2012; 58 suppl: 200.
- Okada Y, Moride M. Immunohistochemical study of differential expressions of cytokeratin-13, -14, -17 and p53 in epithelial dysplasia and carcinoma of the tongue. *J Hard Tissue Biol*. 2010; 19: 123-30.
- 日本口腔腫瘍学会, 日本口腔外科学会 編. 科学的根拠に基づく口腔癌診療ガイドライン 2009年度版. 東京: 金原出版; 2009. p.106.
- 朝蔭孝宏, 岸本誠司, 齊川雅久, 林隆一, 川端一嘉, 菅澤正 ほか. 舌癌に対する頸部郭清術の適応と郭清範囲の標準化に関する研究. 頭頸部癌. 2005; 31: 536-40.
- Clark JR, Naranjo N, Franklin JH, de Almeida J, Gullane PJ. Established prognostic variables in N0 oral carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 135: 748-53.
- Sparano A, Weinstein G, Chalian A, Yodul M, Weber R. Multivariate predictors of occult neck metastasis in early oral tongue cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 131: 472-6.
- Lim SC, Zhang S, Ishii G, Endoh Y, Kodama K, Miyamoto S, et al. Predictive markers for late cervical metastasis in stage I and II invasive squamous cell carcinoma of the oral tongue. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 166-72.
- Sheahan P, O'Keane C, Sheahan JN, O'Dwyer TP. Predictors of survival in early oral cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 129: 571-6.
- Kurokawa H, Yamashita Y, Takeda S, Zhang M, Fukuyama H, Takahashi T. Risk factors for late cervical lymph node metastases in patients with stage I or II carcinoma of the tongue. *Head Neck*. 2002; 24: 731-6.
- 日本口腔腫瘍学会 編. 口腔癌取扱い規約. 第1版. 東京: 金原出版; 2010. p.80-2.