

氏名 ^{ふる}古 ^や屋 ^{いづる}出
学位の種類 博士(歯学)
学位授与番号 岩医大院歯博第223号
学位授与の日付 平成18年3月25日
学位論文題目 口腔扁平上皮癌の頸部リンパ節転移巣における細胞増殖活性と細胞間接着分子の発現に関する病理学的研究

論文内容の要旨

I. 研究目的

口腔扁平上皮癌の原発巣において、細胞間接着分子の発現異常が癌の進展や転移に関与していることが知られている。しかし、転移巣におけるそれらの発現に関する報告はみられない。本研究では、口腔扁平上皮癌の頸部リンパ節転移巣における細胞間接着分子の発現状態を免疫組織化学的に検索し、あわせて細胞増殖活性との関連について検討した。

II. 研究方法

材料は本学附属病院中央臨床検査部臨床病理部門に同歯科医療センター第二口腔外科より提出され、口腔扁平上皮癌頸部リンパ節転移と組織診断された18例36個のリンパ節および11例の原発巣である。

材料をパラフィン包埋し、薄切切片を脱パラフィン後、ヘマトキシリン・エオジン染色を施して病理組織学的検索を行い、細胞間接着分子は E-cadherin, α -catenin および β -catenin について、細胞増殖活性は PCNA の発現について免疫組織化学的に検索した。リンパ節転移巣の腫瘍進展度は本間の分類(1982)により、Stage I, II, III および IV と組織学的に分類した。細胞増殖活性は PCNA 陽性率を算出し、検討した。細胞間接着分子の発現は原発巣に隣接する正常粘膜上皮を対照とし、これと同等なものを発現保持例(+), 対照に比べ発現が減弱しているもの、あるいは不均一な発現がみられるものを発現減弱例(±) および発現が全くみられないものを発現消失例(-) と評価した。 β -catenin が細胞質に発現していた例についてはとくに PCNA 陽性率を算出し、検討を加えた。得られた結果を Student *t*-test および一元配置分散分析にて統計学的に解析した。

III. 研究成績

原発巣では E-cadherin, α -catenin および β -catenin のいずれについても発現減弱例(±)が多かった。

リンパ節転移巣では原発巣に比較して、PCNA 陽性率は有意に低かったが ($p < 0.01$), 腫瘍の進展度が増すほど PCNA 陽性率は高かった。

リンパ節転移巣では E-cadherin, α -catenin および β -catenin のいずれについても発現が低下するとともに、PCNA 陽性率は高くなっていた。

リンパ節転移巣では E-cadherin の発現消失例(-)の割合が高かった。その上、腫瘍の進展度が増すほど、E-cadherin の発現消失例(-)の割合が高くなった。 α -catenin についてはほとんどが発現減弱例(±)であり、腫瘍の進展度との明確な関連性は認めなかった。 β -catenin については腫瘍の進展度が増すと、発現保持例(+)の割合が低くなり、発現消失例(-)の割合が高くなる傾向にあった。

リンパ節転移巣の細胞質に β -catenin を発現している例がみられたが、これらの例では PCNA 陽性率が転移巣全体の PCNA 陽性率より有意に高かった ($p < 0.01$)。また、その同一標本で E-cadherin は細胞膜に発現していなかった。

IV. 考察及び結論

口腔扁平上皮癌の頸部リンパ節転移巣では原発巣より細胞増殖活性は低下しているものの、細胞間接着分子の

発現が減弱あるいは消失している例の割合が高く、特に E-cadherin は腫瘍進展度が増すにしたがい発現消失例の割合が高くなっていった。これらのことから口腔扁平上皮癌の頸部リンパ節転移巣のさらなる進展、増殖に E-cadherin の発現消失が関与していることが明らかとなった。また、 β -catenin の発現減弱も転移巣の進展、増殖に関与していることが示唆された。

論文審査の結果の要旨

論文審査担当者

主査 教授 佐藤方信 (口腔病理学講座)

副査 教授 名和橙黄雄 (口腔解剖学第二講座)

副査 教授 杉山芳樹 (口腔外科学第二講座)

口腔扁平上皮癌の原発巣で、細胞間接着分子の発現異常が癌の進展や転移に関与していることが明らかとなっている。しかし、転移巣における細胞間接着分子の発現に関する報告はみられない。

本研究では、ヒト口腔扁平上皮癌の頸部リンパ節転移巣における細胞間接着分子の発現様相を免疫組織化学的に明らかにし、さらに細胞増殖活性についても追究して、これらの関連について検討している。また、原発巣についても検索し、転移巣と比較検討している。細胞間接着分子については E-cadherin とその裏打ちタンパクである α -catenin および β -catenin の発現状態を検索している。一方、細胞増殖活性は PCNA 陽性率にて検討している。

その結果、口腔扁平上皮癌の頸部リンパ節転移巣の増殖、進展には E-cadherin の発現消失の関与が明らかとなった。また、 β -catenin の発現は腫瘍の進展度が増すと減弱ないし消失しているものが多い傾向にあった。近年、細胞質に発現している β -catenin は転写促進因子として機能していることが報告されている。本研究でも転移巣の細胞質に β -catenin が発現しているのを認めたが、これらの例では細胞増殖活性の高いことが明らかであった。これらのことは、 β -catenin も口腔扁平上皮癌の頸部リンパ節転移巣の増殖、進展に関与している可能性を明らかにしたものである。また、これらの例では E-cadherin の発現は細胞膜にみられず、 β -catenin は裏打ちタンパクとしての機能を失っているために細胞質へ移行しているものと推察している。

本研究はリンパ節転移巣の増殖、進展を予知する重要な知見を提供するものであり、口腔癌の診断と治療に寄与する貴重な基礎的データになりうると考えられた。また、研究結果に対する考察も適切であり、学位論文に充分値するものと評価した。

試験・試問の要旨

本論文の要旨について明解に説明された。論文内容および関連事項に関する試問にも適切に解答した。学位授与に値する十分な学識と研究能力を有するものと認めた。