

論文審査の要旨

報告番号	総研第 491 号		学位申請者	吉福 明日香
審査委員	主査	谷本 昭英	学位	博士 (医学)
	副査	黒野 祐一	副査	夏越 祥次
	副査	古川 龍彦	副査	堀内 正久

Comparison of oxidative stress on DNA, protein, and lipid in patients with actinic keratosis, Bowen's disease, and squamous cell carcinoma.

(日光角化症、ボーエン病、有棘細胞癌における DNA、蛋白、脂質に対する酸化ストレスの比較検討)

有棘細胞癌の発癌には、紫外線、Human papillomavirus 感染、ヒ素などの化学物質等種々の誘因による酸化ストレスが関与している。酸化ストレスには、DNA の酸化損傷、蛋白質の酸化損傷、脂質の酸化損傷がある。しかし、有棘細胞癌の進展の過程とこれらの酸化損傷の関係性に関して詳細は明らかにされていない。そこで申請者は酸化ストレスと癌の進展の関連について、日光角化症 (actinic keratosis: AK)、ボーエン病 (Bowen's disease: BD)、有棘細胞癌 (squamous cell carcinoma: SCC) の病理組織検体を用いて免疫組織化学的に検討した。2009 年 1 月から 2014 年 12 月に鹿児島大学皮膚科で皮膚生検または手術を施行され、病理組織学的に AK, BD, SCC と診断された症例を対象とした。内訳は AK 79 例、BD 61 例、SCC 90 例、計 230 例であり、健常者コントロールは 28 例であった。平均年齢は AK 80.5 歳、BD 76.6 歳、SCC 80.8 歳、健常者コントロール 70.7 歳であった。性別は、AK が男性 40 例、女性 39 例、BD が男性 27 例、女性 34 例、SCC が男性 50 例、女性 40 例、健常者コントロールは男女とも 14 例であった。DNA、蛋白質、脂質の酸化損傷の検出にはそれぞれ 8-hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG), dityrosine (DT), malondealdehyde (MDA) の抗体を用いて免疫組織化学的に行った。

その結果、本研究で以下の知見が明らかにされた。

- 1) 8-OHdG は AK と BD で、健常者コントロール、SCC と比べて発現が有意に上昇していた。
- 2) DT は健常者コントロールと比べて、AK, BD, SCC とともに有意に発現が亢進していたが、3 群間で有意差はなかった。
- 3) MDA は、SCC で、健常者コントロール、AK、BD と比べ有意に発現が上昇していた。
- 4) SCC に関して露光部と非露光部、転移群と非転移群、基礎疾患として熱傷瘢痕がある群とない群に分けてサブグループ解析を行ったが、いずれも群間比較でも 8-OHdG, DT, MDA すべて有意差は認められなかった。

これらの結果から、DNA の酸化損傷は発癌の初期に、蛋白の酸化損傷は SCC の発癌過程のすべての段階において、また脂質の酸化損傷は癌の進展の後期に強く関与していると考えられた。今回の研究では、DNA、蛋白、脂質の酸化ストレスが皮膚の有棘細胞癌の形成と関与しており、またそれぞれ異なる段階で関与している事が示唆された。この結果は抗酸化療法による発癌予防に関して有用な情報を与えるものである。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。