

論文審査の要旨

報 告 番 号	総 研 第	547 号	学位申請者	池田幹人
審 査 委 員	主 査	中村 典史	学 位	博士 (歯学)
	副 査	佐藤 友昭	副 査	後藤 哲哉
	副 査	田松 裕一	副 査	比地岡 浩志

Atypical immunohistochemical patterns can complement the histopathological diagnosis of oral premalignant lesions.

(口腔前癌病変の病理診断を補完可能な免疫組織化学染色の異型発現パターン)

多くの口腔扁平上皮癌は多段階の遺伝子変異と領域発がんにより前癌病変を経て進展するので、前癌病変の適切な病理診断が重要であるが、組織形態的基準だけでは病理診断の標準化は困難な現状であり、病理診断を補完できる実用的な免疫組織染色法の確立が求められている。そこで学位申請者らは、口腔前癌病変におけるより実際的な診断への免疫染色の応用を目指し、口腔前癌病変と診断された 200 症例を対象とし、WHO (2017 年) 分類の細胞・組織異型の形態基準を基に 4 分類 (上皮過形成 : EHP、軽度上皮異形成 : LED、高度上皮異形成 : HED、上皮内癌 : CIS) に再評価分類し、また、EHP と LED を軽度異形成群、HED と CIS を高度異形成群とする 2 分類も検討した。通法により Ki-67 (細胞増殖因子)、TP53 (癌抑制遺伝子)、CK13 と CK17 (細胞分化因子) の免疫染色を行い、マーカー毎に特徴的な異型発現パターン (各 4 型) を同定し、各病型と各マーカーの各異型発現パターの出現頻度の関係を多変量解析により評価し、病理診断を補完する際の有用性を検討した。

その結果、本研究では以下の知見が明らかにされた。

- 1) 正常口腔粘膜上皮では Ki-67 は第 1 層 (基底細胞層) の 5%、第 2 層 (傍基底細胞層) の 90% に陽性を示した。TP53 は第 1・2 層に散在性に弱陽性、CK13 は第 1・2 層以外の全層に均質に強陽性、CK17 は全層で陰性であった。正常発現パターンに口腔粘膜の部位差は認めなかった。
- 2) Ki-67 の異型発現パターン (第 1 層の増加、第 1 層の増加と第 2 層の減少、重層化) の出現頻度は、4 分類の各病変に対応して異なって認められた。TP53 は HED と CIS に高頻度に重層化がみられた。CK13 は CIS で均質な減少パターの頻度が高く、CK17 は病変進行度と共に発現強度の増加傾向が見られた。
- 3) 4 分類病型における各マーカーの異型発現パターン出現頻度の多項ロジスティック回帰分析では、EHP と CIS の的中精度はそれぞれ 90.1%、96.2% と高かったが、LED は 43.3% と低かった。また、軽度異形成群と高度異形成群の 2 分類では、それぞれ 92.1%、89.9% と高い的中精度を示した。いずれも Ki-67 と TP53 が判別への有意な寄与を示し、CK13 と CK17 の寄与は低かった。
- 4) 4 分類の各病型間の 2 項ロジスティック回帰分析では、75.2%、78.9%、87.9% の的中精度で、どの病型間でも Ki-67 と TP53 の組み合わせが判別に有意であり、特に Ki-67 のオッズ比は最も高く、次いで TP53 であり、HED と CIS 間の判別には Ki-67 と TP53 と共に CK13 も有意であった。

本研究の結果は、免疫染色マーカーの発現パターンは形態診断を補完し、特に Ki-67 と TP53 の異型発現パターンは口腔前癌病変の各病型の鑑別に有用である可能性を示している。また、現在の WHO 分類では上皮内癌を高度上皮異形成と同義としているが、本研究では免疫染色パターンにより両者を鑑別しうる可能性が示され、また、診断上のピットホールとなる反応性異型や肥厚と高分化型扁平上皮癌との鑑別にも有用である事が示唆されている。

本研究の成果は、従来困難とされている口腔前癌病変の病理診断をよりの確なものにする事に寄与すると考えられ、意義深い。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。