

最終試験の結果の要旨

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

主査および副査の5名は、令和2年2月7日、学位申請者 池田 幹人君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

- 質問1) 口腔癌の発生には地域差が見られ、また、近年日本で増加しているが、それぞれの理由は何か。
(回答) 世界での地域差はタバコ、アルコールのほか、檳榔子などの刺激物の摂取様態の差が大きいと考えられ、また、近年の日本での増加は平均寿命の伸長、高齢化の影響が大きいと考えられる。
- 質問2) 臨床的な白板症と、今回の病変分類との関係は何か。
(回答) 本研究対象の口腔前癌病変は臨床的白板症に含まれ、病理組織診断により病型分類を行った。
- 質問3) 上皮内癌と扁平上皮癌の相違は何か。
(回答) 癌腫としての異型が見られるが、基底膜を破壊し浸潤増殖していない段階を上皮内癌とした。
- 質問4) 口腔粘膜の部位差は見られたか。
(回答) 病変の部位差は検討していないが、正常部の発現パターンは部位に依らない事を確認した。
- 質問5) 正常コントロールは別に検討したのか。
(回答) 同一標本内の正常部について発現パターンを検討した。
- 質問6) 3名で行った再評価の一致率ほどの程度か、また、不一致の際の調整方法はなにか。
(回答) 不一致は10%以下で少なく、不一致症例は協議により調整し、決定した。
- 質問7) observed/predictive のそれぞれの評価は3名で行ったのか。
(回答) 再評価時 (observed) と免疫染色の評価 (predictive) は3名で行った。
- 質問8) カンジダ感染と病変分類の関係は見られたのか。
(回答) PAS 染色によるカンジダ感染と TP53 発現パターンに関係がある可能性が示唆されたが、症例が少なく十分な検討は出来なかった。
- 質問9) PAS 染色で認められたカンジダ感染症例は除外したのか。
(回答) 本研究では除外すること無く症例に含めた。TP53 の発現パターンとの関係について、今後、症例数を蓄積して、カンジダ感染の影響を検討したい。
- 質問10) EHP と LED について4分類で区別した意義は何か。
(回答) 本研究では EHP は、反応性や炎症性と考えられる例は除外し、腫瘍性病変と考えた。4分類では従来 LED とした例の過形成と細胞異型を再検討することにより、LED を明確に分類できた。
- 質問11) 上皮内癌を高度異型上皮と区別する意義は何か。
(回答) 一般的には両者には悪性転化率や再発に差異があり、予後に影響するので、病理診断で区別する意義があると考えられるが、今後、長期予後の検討が必要である。
- 質問12) PA (predictive accuracy 予測確度・的中精度) は感度 (sensitivity) と考えて良いか。
(回答) 感度は真陽性のみに着目するのに対し、PA は真陽性と真陰性の両方を含み対称性があるので分類の際の指標になる。
- 質問13) 2分類の cLED と cHED の PA は 92.1% と 89.9% と高いが、4分類での LED の PA は 43.3% と低く、両者の差は何に由来するのか。
(回答) 4分類での LED の PA が他に比べ低いのは、TP53 の発現パターンの出現頻度で LED に特徴的なパターンが見られないなど、EHP と LED の判別が困難であることに起因していると考えられる。

最終試験の結果の要旨

質問 14) 2 項ロジスティック解析での HL の意味は何か。

(回答) HL (Hosmer-Lemeshow test) はロジスティック回帰モデルの適合度を示す指標であり、0.05 より大きい場合に、適合度の良いモデルと評価出来、今回はいずれの場合も 0.05 を上回っていた。

質問 15) TP53 の発現パターンは病型に応じて発現が増加しているが、EHP で発現が見られないのは何故か。

(回答) TP53 の免疫染色での発現は遺伝子異常を反映した異常タンパク発現と考えられ、発現が見られない EHP では TP53 遺伝子異常の頻度は低いものと考えられる。

質問 16) TP53 の発現パターンは、より高倍率ではスポット状に観察できるのか。

(回答) 強拡大で観察すると細胞核内の弱い染色も認識できるが、今回はより弱拡大での発現分布を捉え、発現強度は同一標本内の正常部と比較して判定した。

質問 17) TP53 陽性細胞が重層化する意味は何か。

(回答) TP53 遺伝子変異を有する細胞の重層化は、遺伝子変異細胞の増殖を意味し、更なる遺伝子変異の蓄積や悪性転化の可能性が高まっていると考えられる。

質問 18) TP53 の null 変異はどの様に評価したのか。

(回答) 同一標本内の正常部と明瞭な境界を示す TP53 の無発現 (陰性) 領域が見られた場合は、null 遺伝子変異による変化と考え、重層性の陽性と同等に評価した。今後、遺伝子変異の確定のため分子生物学的解析を検討したい。

質問 19) CK13 と CK17 の有用性が高いとしている他の報告と、今回の結果との相違の理由は何か。

(回答) CK13 と CK17 が相反する発現パターンは上皮内癌では有用な所見であり、これまでの報告と一致するが、Ki-67 や TP53 に比べ、全ての病型分類に有用とは云えない結果であった。

質問 20) CK13 と CK17 の有用性が低いのであれば、Ki-67 と TP53 だけの評価でも良いのでは無いか。

(回答) 特に上皮内癌では CK13 と CK17 の相反する発現パターンが鑑別に有用な症例もあり、多種類のマーカーを用いる方が有用だと考えられる。

質問 21) CK13 や CK17 以外に CK19 などのマーカーは検討したか。

(回答) 汎用性、再現性、有用性に基づき 4 マーカーを選択した。なお、CK19 は本分野の以前の研究で検討しているが、有用性は高くなかったため、今回は採用しなかった。

質問 22) CK13 と CK17 の境界形成はどのような機序で生じるのか。手術時の安全域の設定に関係するのか。

(回答) 重層扁平上皮の分化単位は 6 ~ 7 個の基底細胞支配領域毎に柱状構造として見られ、隣接する柱状構造境界が病変境界になると考えられる。病変境界が明瞭な例では、この柱状構造範囲を安全域とすれば良いが、変異基底細胞が不連続な領域発がんの例では十分とは云えない。

質問 23) 免疫染色結果を反映 (補完) し病理診断結果を見直すべきと考えられた症例はどの程度か。

(回答) 発現パターンの中で Ki-67 と TP53 の重層化を基に見直すべき症例は 10%程度見られた。

質問 24) 口腔前癌病変の病理診断に関するこれまでの報告と異なる本研究の新規性は何か。

(回答) 免疫染色所見を発現パターンとして分類した点は、これまでの報告に見られない新規性と云える。

質問 25) 今回、新規に分類された発現パターンは、病理医に広く受け入れられるものとなっているか。

(回答) 各分類の基になる免疫染色の発現パターンは、HE 染色の形態所見に比べ、より単純で、分類も明確であり、病理医間での認識の差異は少ないと考えられる。

質問 26) 免疫染色の発現パターンを応用する際の現状の病理診断精度を凌駕する有用性は何か。

(回答) 現状の口腔前癌病変の診断基準では病理医間のばらつきが大きいので、より単純で認識し易い免疫染色の応用により、病理診断のばらつきを少なく、均てん化する事が出来ると考えられる。

質問 27) 今回の方法の真の有用性を検証するには悪性転化率の検証などが必要では無いか。

(回答) 今後、免疫染色所見を加味して病理診断基準を見直した上で、病理診断と長期予後の結果による検証を行う必要がある。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士 (歯学) の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。