

## 口腔扁平上皮癌におけるcytokeratin 19の発現と機能に関する研究 : $\Delta$ Np63との関わりについて

田中, 翔一

<https://doi.org/10.15017/4060091>

---

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (歯学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :

氏 名	田中 翔一			
論 文 名	口腔扁平上皮癌における cytokeratin 19 の発現と機能に関する研究 ～ $\Delta$ Np63 との関わりについて～			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	前田 英史
	副 査	九州大学	教授	自見 英治郎
	副 査	九州大学	教授	森 悦秀

## 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

口腔扁平上皮癌 (oral squamous cell carcinoma: OSCC) の患者では、しばしば頸部リンパ節転移が生じ生存率が低下するため、転移の制御が極めて重要であることから、発表者はこれまで転移の最初のプロセスである癌の浸潤に焦点をあて研究を行ってきた。本研究では、癌抑制遺伝子 p53 のホモログである  $\Delta$ Np63 による OSCC の浸潤能を制御について、様々な癌腫で浸潤との関連が報告されている cytokeratin (CK) 19 との関わりについて以下のような検討を行なった。

### 1.OSCC 生検組織における CK19 の発現と病理組織学的所見との関連

OSCC 患者 100 名の生検組織を用いて、CK19 発現の陽性率 (labeling index: LI) を、受信者動作特性曲線より算出したカットオフ値 (5%と 77%) に基づいて、A 群 (LI <5%)、B 群 (5% $\leq$  LI <77%)、C 群 (LI  $\geq$ 77%) の 3 群に分類し、病理組織学的所見との関連について検討した。その結果、C 群では組織学的悪性度の高い症例が多く、頸部リンパ節転移の発生頻度が有意に高かった。頸部リンパ節転移巣では、原発巣と転移巣における CK19 の発現様式は類似しており、C 群では多発転移や節外浸潤を認めた症例が多かった。さらに、疾患特異的 5 年累積生存率は A 群が 93.1%、B 群が 97.1%、C 群が 88.5%で、統計学的有意差はなかったが C 群で最も低かった。

### 2.OSCC における CK19 と $\Delta$ Np63 の発現と機能に関する検討

OSCC 生検組織において、CK19 は腫瘍中心部よりも浸潤先端部で強く発現し、 $\Delta$ Np63 の発現は浸潤先端部で減弱していた。5 種類の OSCC 細胞株 (低転移株: HSC-2, HSC-3, SQUU-A, SAS、高転移株: SQUU-B) およびヒト正常角化上皮細胞 (HaCaT) において、高転移株である SQUU-B 細胞では CK19 の遺伝子発現が高く、 $\Delta$ Np63 の発現は低かったが、低転移株である HSC-2 細胞では逆にこれが逆転した。同一患者由来の SQUU-A 細胞と SQUU-B 細胞における CK19 の発現をフローサイトメトリーにて検索した結果、SQUU-A 細胞と比べて SQUU-B 細胞では CK19 発現細胞が多かった。SQUU-A 細胞での  $\Delta$ Np63 のノックダウンにより、CK19 の発現が有意に増強し、SQUU-B 細胞に CK19 siRNA を導入した結果、遊走能および浸潤能が著明に抑制された。

以上の結果は、 $\Delta$ Np63 の発現減弱により CK19 の発現が増強することで、OSCC の運動能が亢進し、その結果癌の進展に寄与することを示唆するものである。したがって、本論文は、OSCC の転移のメカニズムを明らかにする意義の高い研究であることから、博士 (歯学) の学位論文に値するものと判断された。