

Title	Expression of Cytokeratin 13, 14, 17, and 19 in 4-nitroquinoline-1-oxide-induced Oral Carcinogenesis in Rat
Author(s)	齊藤, 朋愛
Journal	歯科学報, 118(2): 134-135
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10130/4513">http://hdl.handle.net/10130/4513</a>
Right	
Description	

氏名(本籍)	さいとうともよし 齊藤朋愛 (福井県)
学位の種類	博士(歯学)
学位記番号	第1838号(甲第1109号)
学位授与の日付	平成21年3月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	Expression of Cytokeratin 13, 14, 17, and 19 in 4-nitroquinoline-1-oxide-induced Oral Carcinogenesis in Rat
掲載雑誌名	Bulletin of Tokyo Dental College 第57巻 4号 241-251頁 2016年 doi: 10.2209/tdcpublication.2010-0029
論文審査委員	(主査) 山根 源之教授 (副査) 井上 孝教授 柴原 孝彦教授 下野 正基教授 東 俊文教授

### 論文内容の要旨

#### 1. 研究目的

口腔扁平上皮癌の治療にあたって、特に手術療法時における癌周囲に広がる上皮性異形成の取り扱いは大変重要である。現状では上皮性異形成の診断にあたってはWHOの診断基準をもとにその診断にあたってはmild, moderate, severeといった病理組織学的な形態の評価によって癌化能、あるいは既に癌としての性格をもつかが評価されている。近年、この病態に対して、いくつかのタンパク質の発現が、これら評価に有用であると報告されはじめている。一方、CK14, 19は前癌病変での関与が考えられており、CK13, 17に関しては初期癌、および前癌病変での特異な発現パターンが報告されている。そこで今回4-Nitroquinoline 1-Oxide誘発ラット舌発癌モデルの、一連の発癌過程におけるCK13, 14, 17, 19の発現パターンを検討し、癌周囲に広がる上皮性異形成の性格を評価できる手段になり得るか検討を行った。

#### 2. 研究方法

実験は東京歯科大学動物実験指針に基づき行った。発癌モデルは4NQOを50ppmに調整したものをSD系ラットに飲料水として自由に飲水させた。試料は初期の肉眼的変化のうち白斑型病変より採取し、60例で試料を矢状分割し一方をパラフィン封埋し、もう一方をRNA解析用として凍結試料を作成した。パラフィン標本で連続切片を作製し、このうち設定した*no change*, *dysplasia*, *cancer*の3部位を同一切片上に確認できた12例のみを対象とし免疫組織科学的検索を行った。対象病変の組織学的診断基準は、WHOの基準に従った。これら36部位において免疫組織科学的検索の評価については、各部位においてCK13, 14, 17および19の発現は光学顕微鏡200倍視野で観察し500以上の細胞を計測し、各部位において陽性細胞の標識指数を百分率に換算し、比較した。また12例のうち凍結試料から作成した連続切片において、同一切片上に*no change*, *dysplasia*, *cancer*の3部位を認めた8例に対し、3部位でのCK13, 14, 17および19のReal-time PCRの検索を行った。

#### 3. 研究成績および結論

CK13では、L.Iにおいて*no change*, *dysplasia*, *cancer*の順に減弱した。*no change*, *dysplasia*に対し*cancer*では有意に発現が減弱していることからCK13の発現の消失が癌化に関連していることが考えられた。CK14もほぼCK13と同様の傾向を示した。CK17は*no change*, *dysplasia*, *cancer*の順に高発現した。*no change*, *dysplasia*に対し*cancer*で有意に発現が増強した。CK19においては、CK17と同様に*no change*, *dysplasia*,

*cancer* の順に高発現した。今回対象とした発癌モデルの癌周囲の *dysplasia* では、各 CK の染色態度はいずれも *no change* と *cancer* の中間的であった。CK13, 17においては、*dysplasia* の染色パターンは *no change* に比較的近い結果となった。RT-PCR においてもほぼ同様に、CK13では *no change*, *dysplasia*, *cancer* の順に減弱し、*no change*, *dysplasia* に対し *cancer* では有意に発現が減弱した。CK17は *no change*, *dysplasia*, *cancer* の順に高発現し、*no change*, *dysplasia* に対し *cancer* で有意に発現が増強した。この結果から、CK13の免疫組織科学的染色パターンを比較することは上皮性異形成の評価として、細胞形態的な判断を補う手段になり得ることが示唆された。また、CK14, 17および19とあわせて評価することでより診断的価値が高まると考えられた。

### 論文審査の要旨

口腔扁平上皮癌の治療にあたって、特に手術療法時における癌周囲に広がる上皮性異形成の取り扱いは大変重要である。本論文は 4-Nitroquinoline 1-Oxide (4NQO) 誘発ラット舌発癌モデルの、一連の発癌過程における CK13, 14, 17, 19の発現パターンを検討し、癌周囲に広がる上皮性異形成の性格を評価できる手段になり得るか検討することを目的としたものである。設定した3部位の *no change*, *dysplasia*, *cancer* を同一切片上に確認できた試料を対象とし免疫組織科学的検索、RT-PCR を行っている。その結果、免疫組織化学染色では CK13, 14では、L.Iにおいて *no change*, *dysplasia*, *cancer* の順に発現が減弱し、CK17, 19は *no change*, *dysplasia*, *cancer* の順に発現が増強した。発癌モデルの癌周囲の *dysplasia* では、各 CK の染色態度はいずれも *no change* と *cancer* の中間的であった。RT-PCR においてもほぼ同様に、CK13, 14では *no change*, *dysplasia*, *cancer* の順に発現が減弱し、CK17, 19は *no change*, *dysplasia*, *cancer* の順に発現が増強した。CK13の免疫組織科学的染色状態を比較することは上皮性異形成の評価として、細胞形態的な判断を補う手段になり、また、CK14, 17および19とあわせて評価することでより診断的価値が高まる可能性があることが示唆された。

本審査委員会は、CK13, 14, 17および19の発現と分化度の関連性や、CK の特異的な発現傾向から示される上皮性異形成の評価、また今回の結果から臨床へどのような応用が可能であるかについて質疑が行われ、概ね妥当な回答が得られた。また、本文および図構成、記載方法など修正すべき点が指摘され訂正が行われた。

以上より CK13, 14, 17および19の発現傾向を比較することが、上皮性異形成の評価として、細胞形態的な判断を補う手段になり得ることを示唆する本研究で得られた結果は、今後の口腔外科学の進歩、発展に寄与するところ大であり、学位授与に値するものと判定した。