論 文 の 内 容 の 要 旨

論文提出者氏名	宜保隆彦
論文審査担当者	主　査　　小泉 知展 副　査　　菅野 祐幸 ・ 髙橋 淳

論 文 題 目

Immunohistochemical Investigation of Predictive Biomarkers for Mandibular Bone Invasion in Oral Squamous Cell Carcinoma

（口腔扁平上皮癌における下顎骨浸潤予測因子の免疫組織化学的検討）

（論文の内容の要旨）

【背景と目的】口腔扁平上皮癌（OSCC）は、口腔における頭頸部悪性腫瘍の 90%以上を占める。口腔の解剖学的特徴から、OSCC は口腔粘膜と接する顎骨へと容易に浸潤するが、顎骨を切除することは機能、および、QOL の低下を招くため、必要かつ最小限の骨切除が肝要である。この研究では、OSCC の顎骨浸潤の有無を予測するためのバイオマーカーを特定するため、免疫組織化学染色（IHC）による検討を行った。

【対象と方法】2003 年 1 月から 2017 年 12 月の間に、信州大学医学部附属病院で手術を行った OSCC 患者 45 例について、レトロスペクティブに調査し、組織学的な骨浸潤の分類を行うとともに、浸潤予測マーカー候補(MMP-2, MMP-9, E-cadherin, N-cadherin, α-SMA, TGF-β, RANKL, MCP-1, OPG, IL-6)の発現状況を IHC にて検索した。染色対象には生検標本から腫瘍表層部を、手術標本から腫瘍と骨の接触部を用い、染色の反応性は、染色強度と染色細胞の割合に基づく H スコアで評価した。

【結果】骨浸潤の種類（圧迫型と浸潤型）と浸潤様式（Y-K 分類）の比較では、Y-K 分類の grade が高いほど、浸潤型の腫瘍が多くなった（カイ 2 乗検定,$p < 0.05$）。骨浸潤の有無と IHC の比較では、腫瘍表層部においては骨浸潤を有する方が IL-6 の反応性が有意に高い結果となったが、その活性は非常に低かった（H スコアの中央値 8.0 vs 4.0, Wilcoxon 検定, $p < 0.05$）。 腫瘍と骨の接触部においては、骨浸潤を有する方が E-cadherin と α-SMA の反応性が有意に高かった（E-cadherin; 97.5 vs 71.5, Wilcoxon 検定, $p < 0.05$. α-SMA; 65 vs 5.5, Wilcoxon 検定, $p < 0.01$）。骨浸潤の種類（圧迫型と浸潤型）と IHC の比較では、 腫瘍表層部においては OPG の反応性が浸潤型において高い傾向を認めたが（14 vs 4, Wilcoxon 検定, $p = 0.058$）、その他では相関関係は認めなかった。腫瘍と骨の接触部においては α-SMA と OPG の反応性は、浸潤型の方が圧迫型よりも有意に高かった（α-SMA; 79 vs 48.5, Wilcoxon 検定, $p < 0.05$. OPG; 40 vs 4.5, Wilcoxon 検定, $p < 0.05$）。

【考察】腫瘍と骨の接触部における E-cadherin, α-SMA, OPG のより強い反応性、または、浸潤様式(Y-K 分類)の高 grade が、浸潤型の OSCC のバイオマーカーである可能性がある。腫瘍表層部における、IL-6 は有意差を認めたものの、その反応性は非常に弱く、骨浸潤のバイオマーカーとして使用するには困難な可能性がある。腫瘍と骨の接触部において、α-SMA および OPG の発現と骨浸潤の間に有意な相関関係が示されたが、ほとんどの症例においては、腫瘍と骨の接触部を術前生検にて採取することは困難であるため、腫瘍表層部で検出できる α-SMA および OPG に関連するバイオマーカーを見つけるさらなる研究が必要である。