

| | | | |
|---------|-----------------------------|--------|-------|
| 氏名 | 吉田 敏男 | | |
| 学位の種類 | 博士（医学） | | |
| 学位記番号 | 博甲第 9572 号 | | |
| 学位授与年月 | 令和2年3月25日 | | |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 | | |
| 審査研究科 | 人間総合科学研究科 | | |
| 学位論文題目 | 口腔白板症における p62 発現と臨床病理的因子の解析 | | |
| 主査 | 筑波大学教授 | 博士（医学） | 佐藤 幸夫 |
| 副査 | 筑波大学教授 | 医学博士 | 山海 知子 |
| 副査 | 筑波大学准教授 | 博士（医学） | 和田 哲郎 |
| 副査 | 筑波大学講師 | 博士（医学） | 大坂 佳子 |

論文の内容の要旨

吉田敏男氏の博士学位論文は、口腔白板症における p62 発現と臨床病理的因子の解析を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

要旨

目的

口腔白板症は頬粘膜、歯肉、舌の角化性病変で、代表的な口腔がんの前癌病変であり、上皮異形の存在ががん化の因子とされている。p62 は、オートファジー関連因子として注目される多機能タンパク質で、とくに蓄積を介したシグナル制御により、がんの形成や増殖が促進することが報告されている。オートファジーは通常非特異的に細胞質を分解するが、ユビキチン-プロテアソーム系と同様、選択的に分解する「選択的オートファジー」が発見され、その際に p62 がアダプタータンパク質として機能する事が発見された。さらに口腔がんにおいても p62 タンパク質が細胞内に異常蓄積しており、治療抵抗性を惹起し、予後を悪化させていることが明らかになった。著者は、口腔がんの発がんの観点から前癌病変である口腔白板症に着目し解析を行い、口腔白板症組織における上皮異型と種々の臨床項目および p62、8-OHdG、Ki67、p53 の発現状態の関連を評価し、口腔白板症における異型性と p62 の細胞内発現の意義を検討した。

対象と方法

1991～2015 年に愛知学院大学歯学部附属病院、愛知済生会病院、市立四日市病院、岡崎市民病院を受診した患者のうち、研究に同意が得られた 169 名から病理診断の確定した 50 例のホルマリン固定パラフィン包埋組織を使用している。

医療記録から、各臨床項目(年齢、性別、部位、発生様式、飲酒歴、喫煙歴)と上皮異型の有無を収集した。口腔白板症標本を p62、8-OHdG、Ki67、p53 抗体を用いて免疫組織化学染色を行い、細胞内の各マーカーの蓄積の有無を確認した。免疫染色の評価は、3名の口腔外科医が標本を独立して検鏡して行った。細胞内において、p62 核染色、p62 凝集、p62 細胞質染色、8-OHdG、Ki67、p53 の

発現の状態を評価し、統計学的解析を行った。期間中の F/U 8 名、missed F/U 42 名、がん化は 2 名であった。

結果

著者らは上皮異型を有するものは 18 例で、臨床項目では、単変量名義ロジスティック回帰分析において上皮異型と部位（舌）の関連性を明らかにしたが、交絡因子を除去した多変量名義ロジスティック回帰分析では有意差を認めなかった。

また、免疫組織化学的指標では、単変量名義ロジスティック回帰分析で上皮異形と p62 核染色で関連を示した。多変量名義ロジスティック回帰分析では、上皮異形と p62 核染色、上皮異形と p62 凝集 (P=0.048) に、関連を示した。

8-OHdG、Ki-67、p53 と上皮異形の有無との関連性に有意差は認めなかった。

p62 核染色と p53 の関連性 (P=0.031) に関連を示したが、その他の p62 関連マーカーと 8-OHdG、Ki-67、p53 の関連性に有意差は認められなかった。

考察

8-OHdG の染色状態から、口腔白板症組織には広範囲に酸化ストレスが認めている。p62 は、ストレスなどでオートファジーが阻害された場合、顕著に細胞内に蓄積する。また、強い酸化ストレス、持続的な酸化ストレスでは、p62 が過剰発現し、Nrf2-Keap1 系の非標準的経路が誘発され、さらに p62 の異常発現を起こすポジティブフィードバックを誘発する。p62 の異常な蓄積を介したシグナル制御は、がんの形成や増殖を促進する。口腔がんにおいても同様の報告がされており、オートファジーや酸化ストレス経路の異常が考えられる。口腔白板症の悪性化においても同様の機序が考えられるが、詳細は不明である。p62 は、複合体として核膜孔複合体を通過する核-細胞質シャトルタンパク質でもある。p62 核染色は正常な核-細胞質輸送を示し、p62 凝集はオートファジーの障害を示すと考えられるが、p62 細胞質染色は酸化ストレス系、オートファジーが正常でも発現が上昇するため、評価は難しいとしている。

野生型 p53 タンパク質は半減期が短く、速やかに分解されるが、変異型 p53 タンパク質は分解時間が長く、細胞内に蓄積する。口腔がんにおいても、p53 遺伝子変異が関与している可能性が指摘されている。今回、p62 核染色と変異型 p53 の発現に有意差が認められ、p62 核内発現と p53 遺伝子変異に何らかの関連が生じた可能性があると考えしている。

結論

口腔白板症の悪性化に関するバイオマーカーとしての p62 の臨床的実用化の可能性を示すことが出来たとともに、p62 核染色と p62 凝集が認められた場合には、厳密な経過観察を必要とする知見が得られている。

審査の結果の要旨

(批評)

吉田敏男氏は、口腔白板症における p62 発現と臨床病理的因子を検討し、口腔白板症の悪性化に関するバイオマーカーとしての p62 の臨床的実用化の可能性を示すとともに、p62 核染色と p62 凝集が認められた場合には、厳密な経過観察を必要とする知見が得られ、口腔扁平上皮癌発症のメカニズムの解明および口腔白板症の経過観察方法に寄与するものと評価できる。

令和 2 年 1 月 9 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。