

学位研究紹介

口腔粘膜上皮内癌における CK17 と CK13 の対比的発現用様式：口腔粘膜悪性境界病変の鑑別診断におけるケラチン免疫組織化学の有用性

Contrastive immunohistochemical profiles between CK17 and CK13 in carcinoma *in-situ* of the oral mucosa: their usefulness in the differential diagnosis of oral borderline malignancies.

新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔生命科学専攻
顎顔面再建学講座 組織再建口腔外科学分野
三上俊彦

Division of Reconstructive Surgery for Oral and Maxillofacial Region, Department of Tissue Regeneration and Reconstruction, Course for Oral Life science, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Science
Toshihiko Mikami

【緒言】

近年、わが国ではがんの発症が高齢化とともに増加傾向にあるが、口腔粘膜癌ももっとも増加しているがんのひとつである。同様に、口腔粘膜前癌病変も増加傾向にあるが、その病理診断はヘマトキシリン・エオジン（HE）染色のみの鑑別診断は非常に困難である。同病変の組織学的診断基準としては WHO 分類が世界中に広く普及している。しかし、最新の WHO 分類第 3 版においても、増殖性病変のとらえかたが旧版を踏襲したものにすぎず、その判断基準は具体性に欠けたあいまいな記述のままで、実用性のある判断基準とはいえない。したがって、病理医の主観的見地から診断がおこなわれており、診療施設間で診断結果に相違が生じている。そこで申請者らは、より高精度で客観的な病理組織診断を実践することを目標に、上皮分化マーカーとしてのケラチン 17（CK17）およびケラチン 13（CK13）に着目し、その免疫組織学的発現パターンを詳らかにすることで、その有用性を検討した。

【材料と方法】

新潟大学口腔病理検査ファイルおよび四川大学華西口腔医学院から、主病巣の周囲に過形成上皮および異型上皮をともなう口腔扁平上皮癌ないし上皮内癌 67 症例を抽出した。同症例の手術摘出材料ホルマリン固定パラフィン包埋材料から連続切片を作製し、HE 染色および細胞増殖マーカーとしての Ki-67、上皮分化マーカーとしてのケラチン分子種 CK17 および CK13 の免疫組織化学をおこなった。HE 染色と Ki-67 陽性細胞分布パターンから、正常上皮、軽度異型上皮、中等度異型上皮、上皮内癌および浸潤癌の各病理組織診断病変レベルに分けて、それらのケラチン免疫組織化学的発現パターンを病変ごとに比較検討した。

【結果と考察】

正常上皮では、全部位で CK17 陽性はなく（0/19 部位、0%）、そのいっぽう CK13 陽性が棘細胞層から角化層でみられた（19/19、100%）。軽度異型上皮でも正常上皮と同様の結果であり、全病変で CK17 陽性はなく（0/59 病変、0%）、CK13 陽性をしめした（59/59、100%）。二層性変化の明らかな中等度異型上皮の大部分では CK17 陽性が 1 病変のみで確認されたが大部分で非陽性であった（1/20、5%）。いっぽう、大部分で CK13 陽性がえられたが（19/20、95%）、上皮下半層の基底細胞様細胞の増殖部は消失傾向にあった。上皮内癌では、全病変で CK17 陽性が棘細胞層から角化層に出現し（38/38、100%）、反対に CK13 陽性は消失した（9/38、24%）。上皮のほぼ全層が基底細胞様細胞でしめられる基底細胞型上皮内癌では、CK17 陽性部位は比較的限局し、表層角化部および円形異角化巣に陽性であった。いっぽう、口腔における上皮内癌の大部分を占める分化型上皮内癌では CK17 陽性がとくに強調され、棘細胞様細胞から表層にかけて CK17 強陽性であった。浸潤癌でも、全病変で CK17 陽性がえられ（23/23、100%）、CK13 陽性は消失した（3/23、13%）。（表 1）

上皮内癌と浸潤癌では、CK17 陽性域は CK13 消失域と一致し、その両者の発現パターンは相反的であった。とくに異型上皮と上皮内癌の境界の界面形成が鮮やかに描出できた。いっぽう、CK17・CK13 同時陽性がまれに浸潤癌（9/38、23%）および上皮内癌（3/23、13%）にみられたが、いずれも高度の角化亢進部に限定されてお

表1. 各病変レベルのCK17とCK13の免疫陽性率

病変レベル	部位数	陽性率	
		CK17 (%)	CK13 (%)
正常上皮	19	0 (0)	19 (100)
異型上皮	79	1 (1)	78 (99)
軽度	59	0 (0)	59 (100)
中等度	20	1 (5)	19 (95)
上皮内癌	38	38 (100)	9 (24)
基底細胞型	15	15 (100)	3 (20)
分化型	23	23 (100)	6 (26)
浸潤癌	23	23 (100)	3 (13)
	159		

り、正常上皮、異型上皮ではみられなかった。

口腔粘膜癌ならびに前癌病変におけるCK17およびCK13の発現パターンは以下のように要約できた。すなわち、CK17+/CK13-パターンは上皮内癌か浸潤癌、いっぽうCK17-/CK13+パターンは正常上皮か異型上皮をさす。稀に出現するCK17+/CK13+パターンは上皮内癌と浸潤癌のうち高度角化亢進をともなった場合である。以上の

とおり、口腔粘膜においては、CK13は正常分化マーカー、CK17は癌分化マーカーとしてとらえることができ、CK13とCK17の免疫組織化学的染色パターンを対比させることで口腔粘膜境界病変の病理組織学的判定が客観的に実施できることがしめされた。

悪性転化によって、CK13が消失してCK17が発現する分子機構は不明であるが、本研究結果からCK17が少なくとも癌細胞としての分化増殖に関与していることが示唆される。近年CK17がアダプター蛋白のひとつ14-3-3 σ を細胞質内に配置させ、Akt/mTORシグナル経路を活性化させることで蛋白質合成と細胞発育に関与していることが明らかにされたが、同シグナル経路は細胞の分裂や成長、生存における調節因子として種々の蛋白質合成を促進して腫瘍細胞の増殖亢進に重要な役割を果たしていることが明らかになっている。口腔粘膜悪性病変における14-3-3 σ の役割は明らかではないので、今後は14-3-3 σ 等のCK17に関連する分子の検討に展開させて、CK13の消失とCK17出現の分子機構を解明したい。