

論文の内容の要旨

氏名：長谷川 央

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：舌癌組織における von Hippel-Lindau タンパク質発現の免疫組織化学的検討

舌扁平上皮癌(以下舌癌)が属する頭頸部癌の罹患数は年々増加の一途をたどっている。種々の治療法が開発され、診断技術が著しく進歩してきているにも関わらず、いまだ克服し得ない疾患であり、5年生存率は50%程度である。進行例には手術療法、放射線療法、化学療法の集学的治療が一般的となっているが、ここ数十年頭頸部癌の予後の改善は乏しいのが現状である。生存率の向上を実現させるために新たな診断法や治療法の開発が期待されている。2008年、Asakawaらは初めて舌癌で高頻度にがん抑制遺伝子 von Hippel-Lindau (*VHL*) 遺伝子の対立遺伝子欠失(loss of heterozygosity:LOH)があることを証明した。そもそも *VHL* 遺伝子の LOH は淡明細胞型腎細胞癌に特徴的であり、その60-80%に認める。しかし舌癌においては、*VHL* 遺伝子の LOH はみられないとされてきた。そこで本研究では、舌癌における *VHL* 遺伝子の産物である *VHL* タンパク質(product *VHL*:以下 p*VHL*)の発現を解析し、LOH との関連、またその臨床的意義および有用性を検討した。*VHL* 遺伝子の LOH が判明した淡明細胞型腎細胞癌 22例と舌癌 19例について、p*VHL* の免疫組織化学染色を行った。さらに、舌癌の補助的な診断マーカーとして注目されているサイトケラチン(cytokeratin:以下 CK)13 および CK17 の染色像と比較した。その結果、p*VHL* は腎正常組織の近位尿細管細胞質によく染色された。また、淡明細胞型腎細胞癌では、遺伝子変異および LOH に関係なく、その細胞質の周辺部でよく染色された。舌正常上皮の p*VHL* は、主に重層扁平上皮の基底層と、有棘層のうち基底層の周辺部の細胞質に局在した。舌異形成では基底層から有棘層の中層程度まで p*VHL* 陽性細胞が拡大していた。また、p*VHL* 陽性細胞の拡大部は CK13 陰性であった。さらに、CK17 と p*VHL* 染色は、概ね陽性部は一致していた。また、舌癌 19例全例で p*VHL* は細胞質に陽性で、LOH の差は観察されなかった。浸潤癌の中分化型が最も強く染色され、低分化型が最も弱い染色を示した。

本研究の結果は、*VHL* 遺伝子の産物 p*VHL* が、舌異形成を含む癌性病変に LOH とは無関係に発現することを示した。この発現の新知見は、p*VHL* の未知の機能解明につながる意義深いものと考えられる。舌異形成の組織診断は、しばしば診断評価が困難であることが知られている。本研究は、p*VHL* 染色が舌異形成の新たな補助的診断マーカーとして有用である可能性を初めて示した。今後、p*VHL* 発現のメカニズムや意義が確立されれば、さらに早い段階での癌の発見や予防に役立つ診断法の開発が可能となり、進行癌の減少にもつながる可能性がある。本論文は、舌癌の新規治療の発展に寄与すべく、舌癌および異形成病変における p*VHL* の免疫組織化学染色から、p*VHL* 発現の特徴を明確にし、*VHL* 遺伝子の LOH との関連を含めて検討した初めての報告である。