

## 論文審査の結果の要旨

氏名：山口 桜子

博士の専攻分野の名称：博士（歯学）

論文題名：Analysis for predictor of cervical lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma

（口腔扁平上皮癌における頸部リンパ節転移予測因子の解析）

審査委員：（主査） 教授 久山佳代

（副査） 教授 河相安彦

教授 小宮正道

口腔領域に発生する扁平上皮癌（Squamous cell carcinoma：SCC）は、本邦では最も舌に好発し、比較的早期に頸部リンパ節転移をきたすことが指摘されている。頸部リンパ節転移は治療成績に影響を与える重要な因子の一つである。頸部リンパ節転移の予測が治療成績の向上に寄与すると考えられる。しかしながら、口腔 SCC の頸部リンパ節転移の予測因子は、現状では明確化されていない。本研究では舌に発生した SCC の腫瘍占拠部における腫瘍浸潤先端部に注目し、腫瘍細胞の特性や腫瘍間質の脈管密度について検索し、頸部リンパ節転移と関連性の認められる因子を検討することを目的としている。

対象は 2003 年から 2016 年の 13 年間に、日本大学松戸歯学部付属病院で病理組織学的に SCC と診断された舌癌のうち、一次治療で舌部分切除術と頸部郭清術を実施した 13 症例を対象とした。13 症例は病理組織学的に頸部リンパ節転移が認められる（頸部リンパ節転移群）7 例と頸部リンパ節転移の認められなかった（頸部リンパ節非転移群）6 例の 2 群に分類した。口腔癌取扱い規約第 2 版に従い、臨床病理学的項目（占拠部位、原発巣の大きさ、肉眼分類、cTNM、cStage、組織学的悪性度（Grade）、浸潤様式（YK 分類）、脈管侵襲（リンパ管侵襲：Ly、静脈侵襲：V）および神経周囲浸潤（Pn））について診療録からの抽出とヘマトキシリンエオジン重染色したスライドを光学顕微鏡下で観察し検索をし、同スライドを使用し光学顕微鏡下で腫瘍深達度（Depth of Invasion：DOI）の測定および簇出の分類を行った。さらに頸部リンパ節転移の予測因子として仮説を立てた病理学的因子 {Podoplanin および CD34（脈管密度の測定）、Actin（形質転換の評価）、Cytokeratin（簇出の評価）、E-cadherin（上皮間葉転換の評価）、Ki-67（増殖能の評価）、SOX2（転写因子の評価）} について免疫組織化学的染色を行った。免疫組織化学染色結果は光学顕微鏡 20 倍下で 1 視野または 2 視野を観察して得た陽性所見を客観的に評価し、Mann-Whitney U 検定、カテゴリーデータは Cramér V 係数で二群間を比較した。さらに有意差を認めたものを拡張型数量化 II 類で解析をした。

結果は、占拠部位は二群間に差は認められず、腫瘍の大きさは Mann-Whitney U 検定で有意差を認めなかった。臨床病理学的項目からは、肉眼分類、Grade および YK が抽出され、そのほかのカテゴリーデータとともに Cramér V 係数で二群間を比較した。

Mann-Whitney U 検定では DOI、リンパ管密度、Ki-67 陽性率に有意差を認めた。頸部リンパ節転移への寄与率は DOI がもっとも高く、次いで Ki-67 陽性率であった。

次に肉眼分類、Grade、YK 分類、簇出および SOX2、E-Cadherin、Actin と頸部リンパ節転移について Cramér V 係数を求めた結果いずれも関連があり、特に簇出、SOX2、Grade、Actin の順で強い関連を認め、頸部リンパ節転移との関連の可能性が示唆された。

臨床で最初に判断される重要な項目である肉眼分類を軸にして、有意差が示された DOI および Ki-67 陽性率とそのほかの関連因子を組み合わせ、頸部リンパ節転移を目的変数とした多変量解析（拡張型数量化 II 類）を行った。相互関係から E-cadherin が抽出され、肉眼分類、DOI、Ki-67 および E-cadherin の 4 因子が頸部リンパ節転移予測因子となり得ることが示唆された。

これらの研究の結果は、口腔外科臨床における口腔扁平上皮癌の治療の発展に大きく寄与するものである。

よって本論文は、博士（歯学）の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和2年12月17日