



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Cytoplasmic expression of HuR may be a valuable diagnostic tool for determining the potential for malignant transformation of oral verrucous borderline lesions [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	Habiba, Umma
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第11727号
Issue Date	2015-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/59245
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Umma_Habiba_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏名 Umma Habiba

審査担当者	主査	教 授	進 藤 正 信
	副査	教 授	北 川 善 政
	副査	教 授	鄭 漢 忠

学位論文題名

Cytoplasmic expression of HuR may be a valuable diagnostic tool for determining the potential for malignant transformation of oral verrucous borderline lesions.

（HuRの細胞質発現は口腔疣贅状病変の悪性の指標となる）

審査は、審査員全員出席の下に、申請者に対して提出論文とそれに関連した学科目について口頭試問により行われた。審査論文の概要は以下の通りである。

口腔疣贅癌（**verrucous carcinoma**）は、乳頭状外向性増殖を示す低悪性度の扁平上皮癌の一亜型で、細胞異型は一般的な口腔扁平上皮癌に比べて軽度で、口腔粘膜上皮の良性増殖性病変である疣贅状過形成（**verrucous hyperplasia**）と疣贅癌の鑑別は時に困難で良悪性境界病変として疣贅状病変（**verrucous lesion**）の診断を下している。疣贅状病変と診断せざるを得なかった症例の中には疣贅癌～口腔扁平上皮癌に進展したものと、長期観察においても癌に移行しなかったものがあり、疣贅状増殖を示す境界病変が悪性腫瘍に移行するポテンシャルをもっているかどうかを明らかにすることは患者のQOLと密接な関係を有している。

ARE-mRNAは、いわゆる癌遺伝子やサイトカイン、増殖因子などの細胞増殖に関わる遺伝子に存在し、mRNA転写後すぐに分解されているが、細胞にストレスが加わるとRNA結合タンパクHuRがARE-mRNAに結合し安定化される。HuRは通常、核に局在しているが、核と細胞質をシャトルすることが可能で、正常細胞ではCRM1などの核細胞質移行タンパクで制御されているが、口腔癌では恒常的にHuRとARE-mRNAが細胞質にも高頻度に認められ細胞癌化と密接に関連している。本研究は形態的に良悪性境界病変である疣贅状病変でHuRの局在変化が悪性の指標となりうるかどうかについて検索したものである。

北大病院歯科診療センターで疣贅癌と診断された17症例、疣贅状過形成と診断された6例、25例の疣贅状境界病変を対象としてp53、Ki-67、HuRの発現を免疫染色により検索し、疣贅状過形成ではp53、Ki-67、HuR陽性細胞が基底層側に

限局していたのに対して、疣贅癌ではp53、Ki-67陽性細胞は中層にまで及んでおり、HuR細胞質陽性細胞は中層～表層に認められた。境界病変である疣贅状病変では多様性が認められた。Ki67、HuR発現について、それぞれ高Labeling index (LI) グループと低LIグループに分け臨床病理学的な検討を加えたところ、疣贅状境界病変25例中6例が悪性転換したが、これらの症例では全例がHuRが高LIを示し、HuRの発現と有意の相関を示した。以上の所見はHuRの細胞質発現が口腔疣贅状病変の悪性化の指標となることを示唆するものであった。

論文の審査にあたって、論文申請者による研究の要旨の説明後、本研究ならびに関連する研究について質問が行われた。

主な質問事項は、以下の通りである。

- 1)外科的処置の違いによる悪性化の有無はみられなかったか。
- 2)免疫染色やWestern blotに用いる抗体の種類について
- 3)悪性転換した時期について
- 4)疣贅癌、疣贅状病変以外の前癌病変におけるHuR発現についての検索

いずれの質問についても、論文申請者から明快な回答が得られ、さらに、疣贅状病変以外に口腔白板症におけるHuRの発現と悪性化に関しては既に論文投稿中であり、その概要についても提示が行われ、将来の研究の方向性についても具体的な回答が得られた。本研究は、疣贅状を呈する口腔前癌病変でHuRの発現パターンを検索することが悪性化の予測因子の一つとなる可能性を示した点が評価され、博士（歯学）の学位授与に値するものと認められた。