



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 entire text]
Author(s)	Habiba, Umma
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
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/2115/59246
Type	doctoral thesis
File Information	Umma_Habiba_summary.pdf



学位論文内容の要約

学位論文題目

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化の指標となる)

博士の専攻分野名称 博士（歯学） 氏名 Umma Habiba

【本研究の目的】 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、病理組織学的に pushing border とよばれる大型化した上皮脚の結合組織への伸長がみられるが、細胞異型は一般的な口腔扁平上皮癌に比べて軽度である。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) とは主に細胞異型の有無で鑑別されるが、ごく軽度の細胞異型がみられるが疣贅癌と診断するかどうか病理医が苦慮する症例があり、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。

AUUUA の繰り返し配列をコアモチーフとする AU-rich element (ARE) を mRNA の非翻訳領域にもつ 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、このため細胞が癌化していることをこれまでに報告してきた。今回、形態的に良悪性境界病変である疣贅状病変で HuR の局在変化が悪性化の指標となりうるかどうかについて検索を行った。

【研究方法】 北海道大学病院歯科診療センターを受診し、病理組織学的に疣贅癌と診断された 17 例、6 例の疣贅状過形成と 25 例の疣贅状病変を対象とした。これらの症例について病理形態学的に検索するとともに、p53, Ki-67, HuR の免疫染色を行い陽性細胞の分布と数を測定し、臨床病理学的に検討した。

【結果および考察】 症例の年齢分布は、疣贅状過形成では 32-73 歳 (平均 51 歳)、疣贅癌では 47-96 歳 (平均 64 歳)、疣贅状境界病変では 23-95 歳 (平均 71 歳) であった。疣贅癌、疣贅状境界病変、疣贅状過形成の好発部位は歯肉が最も多く (39.6%)、次いで舌 (29.2%) にみられ、女性に多い傾向がみられたが、これらの臨床的事項と病変間で有意の差はみられなかった。上皮を level 1; 基底側 1/3、level 2; 基底側から 2/3、level 3; 上皮全層に分け、p53 陽性細胞、Ki-67 陽性細胞、HuR 細胞質陽性細胞の分布について検討したところ、疣贅状過形成では p53, Ki-67, HuR 陽性細胞が Level 1 に局限していたのに対して、疣贅癌では p53 (52.9%) および Ki-67 陽性細胞 (64.7%) が Level 2 にまで及んでおり、HuR 細胞質陽性細胞は Level 2 (35.3%) および level 3 (64.7%) 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。疣贅状境界

病変では p53 陽性細胞が level 1 に限局していたが、Ki67 陽性細胞は 20%、HuR 細胞質陽性細胞が 36%の症例で level 2 に認められた。高倍率 3 視野における 1000 個の細胞あたりの陽性率を計測し Labeling index (LI) としたところ、疣贅癌では疣贅状過形成に比べ p53/7.1 倍、Ki67/3.0 倍、HuR/42.7 倍の陽性率であり、疣贅状境界病変と比較しても p53/2.3 倍、Ki-67/1.5 倍、HuR/2.4 倍の陽性率だった。p53, 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。その結果、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。