

氏 名	平 川 結 賀
(ふりがな)	(ひらかわ ゆうか)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 号
学位審査年月日	平成31年1月16日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Enhanced expression of nidogen 1 around the nest of basal cell carcinoma compared with that around squamous cell carcinoma (基底細胞癌、有棘細胞癌における基底膜構成蛋白質 nidogen 1 の発現に関する免疫組織学的検討)
論文審査委員	(主) 教授 廣 瀬 善 信 教授 岡 田 仁 克 教授 上 田 晃 一

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

<背景および目的>

基底細胞癌 (basal cell carcinoma, BCC) は基底細胞や毛包系・付属器由来であり、紫外線曝露部に好発する皮膚癌の1つである。その腫瘍の特徴として、局所で増殖、浸潤傾向を示すが、転移は稀である。これに対して有棘細胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC) も BCC と同様に慢性紫外線曝露により誘発される皮膚癌であるが、表皮ケラチノサイトへの分化を示し、所属リンパ節に転移しやすい特性がある。

基底膜は表皮と真皮を接着し、構造支持する役割や細胞間相互作用等があるが、慢性的な紫外線曝露や癌の真皮内浸潤によりそれは断裂化されている。

今回我々は、BCC, SCC, SCC の前癌病変として知られる日光角化症 (actinic keratosis, AK) の基底膜と、それぞれの非腫瘍部の表皮基底膜とを比較検討した。特に本研究では、

高分子のラミニンと IV 型コラーゲン (COL4) を連結する役割があり、基底膜の構造に必要不可欠である基底膜の主要構成蛋白質ナイドジェン 1/エンタクチン (NID1) に着目し、これらの腫瘍における発現を検討した。

<症例と方法>

BCC、SCC、AK それぞれ 5 症例の腫瘍と切除断端のパラフィン切片を作製し、抗ヒト NID1 抗体 (AF2570) と抗 COL4 モノクローナル抗体 (PHM-12) を用いた免疫組織化学染色を行った。AK、SCC、BCC の腫瘍での NID1 と COL4 の発現と、切除断端組織 (対照) における NID1 と COL4 の発現とを比較検討し、発現量をソフトウェア Image J (NIH) により定量化した。

<結果および考察>

SCC の胞巣近接部位での NID1 と COL4 の発現は対照と比較して著明に減少し、腫瘍の間質では NID1 と COL4 の発現はみられなかった。AK の NID1 と COL4 の発現は対照と比較して有意差は認められなかった。一方、BCC の胞巣近接部位での NID1 と COL4 の発現は対照と比較して著明な増加を認めた。さらに、BCC では腫瘍間質でもこれらの発現が増強していた。

SCC では腫瘍細胞によって matrix metalloproteinase-2 などの基底膜分解酵素が活性化すると報告されており、それら各種の活性化により NID1 と COL4 が分解された可能性が考えられる。AK の NID1 と COL4 の発現は対照と有意差がみられなかったことから、NID1 と COL4 の発現量低下は、腫瘍の進行度と関連している可能性が考えられた。

一方で、転移が稀な BCC の NID1 と COL4 の発現が対照と比較して有意に増強していたことについては、BCC の微小環境が AK や SCC とは異なり、腫瘍間質での基底膜関連蛋白の産生亢進、あるいは基底膜分解に抵抗性があることなどの可能性が推察される。これまでの研究から、免疫組織学的に BCC の基底膜と腫瘍間質にラミニンや COL4 が発現していることが報告されている。ラミニン、COL4、パールカンは上皮系細胞から産生さ

れ、NID1は間質の線維芽細胞から産生されることが知られており、BCCにおいては間質に存在する線維芽細胞によってNID1の発現が増強している可能性を考えた。

近年、腫瘍の浸潤や増殖にがん関連線維芽細胞（cancer-associated fibroblasts, CAFs）が重要な役割を担っているとの報告がある。本研究結果から、BCC周囲の間質にはCAFsが存在し、過剰にNID1を産生してBCCの浸潤性増殖を抑制する働きをしている可能性が推測された。

<結論>

今回の研究から、AK、SCC、BCCにおいてNID1とCOL4が腫瘍の浸潤に関連していることが明らかとなった。特にBCCでは腫瘍周囲の間質に高発現したNID1がBCC基底膜と腫瘍間質内の基底膜様物質沈着の増量に関与していることが示唆された。

論文審査結果の要旨

腫瘍の転移に基底膜や腫瘍間質の線維芽細胞が重要な役割を担っていることが報告されている。申請者は今回、基底細胞癌 (basal cell carcinoma, BCC)、有棘細胞癌 (squamous cell carcinoma, SCC)、SCC の前癌病変として知られる日光角化症 (actinic keratosis, AK) それぞれ 5 例における基底膜蛋白質ナイドジェン 1 (nidogen 1, NID1) と IV 型コラーゲン (type IV collagen, COL4) の発現を免疫組織学的に解析し、転移が稀な BCC と転移しやすい SCC、さらに AK における腫瘍と非腫瘍部 (対照) を比較検討した。SCC 胞巣周囲での NID1 と COL4 の発現は対照と比較して有意に減少を認めたが、AK では対照と比較して有意差はみられなかった。SCC では NID1 と COL4 が分解された可能性が考えられ、AK の NID1 と COL4 の発現は対照と有意差がみられなかったことから、NID1 と COL4 の発現は腫瘍の浸潤性増殖と関連している可能性が考えられた。一方、BCC では胞巣近接部位での NID1 と COL4 の発現は対照と比較して有意に増強していた。さらに BCC の腫瘍間質でも NID1 と COL4 の発現が増強していた。一般に COL4 は上皮細胞から産生され、NID1 は線維芽細胞から産生されると報告されている。BCC においては、間質中の線維芽細胞によって NID1 の発現が増強している可能性が推察された。近年、腫瘍の浸潤や増殖に腫瘍関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) が重要な役割を担っているとの報告がある。本研究結果から、BCC 周囲の間質には CAFs が存在し、過剰に NID1 を産生して BCC の増殖に関与する可能性が推測された。

今回の研究から、AK、SCC、BCC において NID1 と COL4 が腫瘍の浸潤性増殖に関連していることが示唆された。この知見は、今後の皮膚腫瘍の臨床病理診断およびがんの微小環境研究の両領域に少なからず貢献するものと考えられる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Medical Molecular Morphology

2018, doi: 10.1007/s00795-018-0207-x 〈オンライン掲載〉