

氏名(本籍) 土屋 穂積 (神奈川県)  
学位の種類 博士(歯学)  
学位記番号 乙 第593号  
学位授与日 2014年3月26日  
学位授与の要件 博士の学位論文提出者(学位規程第11条第3項該当者)  
学位論文題目 口腔扁平上皮癌の癌関連線維芽細胞における podoplanin 発現の意義

論文審査委員 (主査) 教授 草間 薫  
(副査) 教授 坂下 英明  
(副査) 教授 大森 喜弘  
(副査) 教授 天野 修

### 論文内容の要旨

Podoplanin は I 型膜貫通型糖タンパク質であり、リンパ管内皮細胞に発現することからリンパ管の特異的マーカーとして汎用されている。Podoplanin は口腔扁平上皮癌を含む様々な悪性腫瘍細胞に発現することが明らかにされている。最近では、癌細胞における発現とは別に、間質の癌関連線維芽細胞における podoplanin の発現が予後と相関するという研究が肺腺癌、乳癌、食道癌などで数件報告されてきている。しかし、口腔扁平上皮癌に関しては未だに報告がない。このことから、本研究では、口腔扁平上皮癌の癌関連線維芽細胞における podoplanin 発現の動態とその意義を明らかにするために、podoplanin、 $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA)、vimentin に対する免疫組織化学検索を行った。その結果、口腔扁平上皮癌原発巣 69 例中 73.9% (51 例)、転移巣 29 例中 82.8% (24 例) で間質線維芽細胞が podoplanin 陽性となった。 $\alpha$ -SMA に関しては、口腔扁平上皮癌原発巣 69 例中 56.5% (39 例)、転移巣 29 例中 82.8% (24 例) で陽性反応を示した。また、podoplanin 陽性線維芽細胞は原発巣 51 例中 74.5% (38 例) に、転移巣では 24 例中 95.8% (23 例) に  $\alpha$ -SMA 陽性を示した。さらに、癌関連線維芽細胞の podoplanin に対する陽性反応が強いと  $\alpha$ -SMA の染色強度も有意に強まった ( $P=0.0001$ )。以上のことから、podoplanin 陽性癌関連線維芽細胞は、筋線維芽細胞として、口腔癌における微小環境において癌進展に重要な働きを担うことが示唆された。

### 論文審査および試験結果の要旨

本論文は口腔扁平上皮癌の癌関連線維芽細胞における podoplanin 発現の意義について検討したものである。本研究における検討の結果、podoplanin 陽性癌関連線維芽細胞は、筋線維芽細胞として、口腔癌における微小環境において癌進展に重要な働きを担うことが示唆された。癌の進展のリスクを予測する上でも臨床的意義深いものと考えられる。申請者：土屋穂積に対する最終試験は、2013年11月13日、主査：草間薫教授、副査：坂下英明教授、大森喜弘教授、天野修教授4名により、主論文の内容に関する種々の事項について口頭試問によって実施し、また、語学試験は、関連文献の英語読解力について口頭試問を実施し、いずれも合格と認めた。よって申請者：土屋穂積は、博士(歯学)の学位を授与されるに値するものと判断した。