

【背景および目的】

皮膚に発生する有棘細胞癌（SCC: Squamous cell carcinoma）は転移に注意すべき代表的な悪性腫瘍である。一方、露光部に好発する有棘細胞の増殖性病変であるケラトアカントーマ（KA : Keratoacanthoma）は、従来、数か月で自然消退する良性腫瘍と考えられていたが、近年、KA と診断された症例の中に転移する症例も報告されている。このような SCC に似た臨床的挙動から、KA を有棘細胞増殖性の良性腫瘍と捉える説と、low grade malignancy として SCC の亜型と捉える説とがあり、現在、KA が良性腫瘍か悪性腫瘍か統一した見解は得られていない状況である。SCC と KA の細胞生物学的、病理組織学的解析は、それらの生物学的特徴の理解に繋がると考えられる。

Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein-3 (IMP3)は oncofetal protein として知られており、これまで膵臓癌、大腸癌など様々な悪性腫瘍において IMP3 が高発現していることが報告されている。しかし、皮膚疾患における IMP3 の詳細な細胞機能は未だ解明されていない。

本研究では、ヒト皮膚細胞株を用いて SCC の IMP3 発現と関連する細胞生物学的特徴を解析し、さらに SCC と KA の病理組織標本を用いて IMP3 の病理組織学的特徴を免疫組織学的解析で明らかにすることを目的とした。

【方法】

1. ヒト SCC 細胞株での IMP3 発現の細胞増殖、細胞遊走、細胞浸潤に与える影響について、ヒト皮膚からの SCC 細胞株（HSC-1, HSC-5）と不死化したケラチノサイト HaCaT 細胞を用いて、RT-qPCR 及びウェスタンブロット法にて、IMP3 遺伝子およびタンパク発現レベルを測定した。さらに、IMP3 の細胞増殖能、細胞遊走や細胞浸潤に対する影響を検討するために、siRNA 処置による IMP3 ノックダウン実験を行った。

2. SCC と KA の免疫組織学的解析

2009 年から 2015 年までに当院において病理診断された SCC15 例と KA8 例を用いて、IMP3 と Ki-67 の免疫組織学的解析を行った。IMP3 発現は、染色強度(0: negative, 1: weak, 2: moderate, 3: strong)および染色割合にてスコアリング(H score)し、半定量的に解析した。一方、Ki-67 発現は、SCC、KA、さらに両症例の病変周囲の非腫瘍部位(TFM; tumor free margin)の 3 群における basal cell layer と suprabasal cell layer のそれぞれの層における Ki-67 labeling index (Ki-67 LI)を解析した。

【結果】

1. SCC の細胞浸潤や増殖における IMP3 の発現

IMP3 は HSC-1, HSC-5, HaCaT で高発現していた。各々の細胞株の siRNA 処置により、IMP3 の遺伝子およびタンパク質レベルはともにノックダウンされた。この IMP3 のノックダウン実験により、HSC-1 の細胞増殖と細胞遊走の有意な抑制効果が認められた。HSC-5

と HaCaT の細胞増殖は 96 時間後に有意に抑制された。さらに、HSC-1 と HSC-5 で有意な細胞浸潤の抑制が認められた。一方、HaCaT では、IMP3 ノックダウンによる細胞遊走と浸潤に関して有意な変化は認められなかった。

2. SCC と KA の病理組織標本における免疫組織学的解析

正常皮膚では顆粒層と内毛根鞘に IMP3 陽性を認めた。SCC 症例では、約 67% に IMP3 陽性を認め、KA 症例の全症例で IMP3 は陰性を示した。IMP3 の H-score は KA に比べ SCC で有意に高値を示した。さらに、SCC の suprabasal cell layer での Ki-67 LI は KA や TFM の suplabasal cell layer に比べ有意に高値を示した。また、SCC の IMP3 陽性症例における suprabasal cell layer の Ki-67 LI は IMP3 陰性症例に比べ有意に高値を示した。

【考察】

IMP3 は皮膚 SCC の細胞増殖や細胞浸潤などの生物学的特徴に重要な役割を担っており、新しい治療標的や KA との鑑別に有用な分子マーカーと考えられる。