

論文審査の結果の要旨

Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein-3 as a marker for distinguishing between cutaneous squamous cell carcinoma and keratoacanthoma

有棘細胞癌とケラトアcantトーマの鑑別における insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein-3 (IMP-3) の有用性について

日本医科大学大学院医学研究科 皮膚粘膜病態学分野
大学院生 神崎 亜希子
International Journal of Oncology 掲載予定

有棘細胞癌 (SCC) は転移に注意が必要な代表的な皮膚悪性腫瘍である。一方、ケラトアcantトーマ (KA) は自然消退する良性腫瘍と一般に考えられているが、近年 KA と診断されていた症例のなかで転移したケースも報告されており、SCC と KA の鑑別は極めて重要な課題である。また、insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein-3 (IMP3) は、これまで膵臓癌、大腸癌などで高発現していることが報告されていますが、皮膚腫瘍における詳細な解析はなされていない。そこで、ヒト皮膚細胞株や病理組織標本を用いて、SCC や KA における IMP3 発現を解析することにした。

ヒト SCC 細胞株 (HSC-1, HSC-5) と不死化したケラチノサイトである HaCaT 細胞を用いて、IMP3 発現とそれが細胞増殖、細胞遊走、細胞浸潤に与える影響について解析した。また、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。

結果、IMP3 は HSC-1, HSC-5, HaCaT 全てで高発現していた。これらの IMP3 発現を siRNA 処置によりノックダウンしたところ、HSC-1 の細胞増殖と細胞遊走が有意に抑制された。また、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 で有意に細胞浸潤が抑制された。一方、HaCaT では、細胞遊走と浸潤に関しては有意に抑制されなかった。病理組織学的解析において、正常皮膚では顆粒層と内毛根鞘に IMP3 が陽性であった。SCC では約 2/3 の症例に IMP3 が陽性だったのに対して、KA では全症例で IMP3 は陰性であった。IMP3 の染色スコアは KA に比べ SCC で有意に高値を示した。さらに、SCC の傍基底層での Ki-67 染色指数は、KA や両疾患の病変周囲の非腫瘍部位の傍基底層に比べ有意に高値を示した。また、SCC の IMP3 陽性症例における傍基底層の Ki-67 染色指数は、IMP3 陰性症例に比べ有意に高値を示した。

以上の結果より、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になりうると考えられた。

第二次審査では、①KA の定義、②IMP-3 が細胞増殖、遊走を引き起こす機序、③今後の研究の方向性、などに関して質疑がなされ、それぞれに対する的確な回答が得られ、本研究に関する知識を十分に有していることが示された。

本論文により、IMP3 が SCC と KA を鑑別する有用なマーカーになりうることを示され、その臨床的意義は高いと考えられた。以上より本論文は学位論文として価値あるものと認定した。