

令和8年5月28日
国立大学法人 浜松医科大学

口腔がんの肺転移か、新たな肺がんか？新たな鑑別法を発見 -病理診断の精度向上により、最適な治療選択に貢献-

<研究成果のポイント>

- 口腔扁平上皮がんの患者さんに肺腫瘍が見つかった場合、それが「口腔がんの肺転移」なのか、「新たに発生した原発性肺扁平上皮がん」なのかを区別することは、治療方針の決定に重要です。しかし、どちらも扁平上皮がんであるため、通常の顕微鏡観察や従来の免疫組織化学的マーカーだけでは鑑別が難しいです。
- 本研究では、公開 mRNA 発現データを用いた包括的解析により候補分子を絞り込み、臨床検体での免疫組織化学的解析により、ケラチン 1 (K1) と ケラチン 18 (K18) が鑑別に有用な免疫組織化学的マーカーであることを見いだしました。
- K1 は口腔扁平上皮がんによく発現し、肺扁平上皮がんではほとんど認められませんでした。一方、K18 は肺扁平上皮がんによく発現し、口腔扁平上皮がんではほとんど認められませんでした。
- さらに、全エクソームシーケンスにより口腔がんの肺転移であることを確認した症例ペアでも、K1/K18 の発現パターンが保たれており、実際の鑑別診断に役立つ可能性が示されました。

※本論文は、Nature Portfolio の「**Scientific Reports**」誌の公式ホームページ上で **2026 年 5 月 15 日**に早期公開されました (<https://www.nature.com/articles/s41598-026-53003-7>)。また、PubMed にも掲載されました (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42141122/>)。

<概要>

浜松医科大学歯科口腔外科学講座の渡邊賀子病院准教授、増本一真教授、同腫瘍病理学講座の新村和也教授、同医学部附属病院第一外科の船井和仁特任教授、慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室の吉村公雄専任講師らを中心とした研究グループは、口腔扁平上皮がんの肺転移と原発性肺扁平上皮がんを鑑別するための新たな免疫組織化学的マーカーとして、ケラチン 1 (K1) とケラチン 18 (K18) を見いだしました。これらのマーカーは、特殊な遺伝子解析を行わずに日常病理診断で鑑別を補助できる可能性があります。

本成果は、Springer Nature 社が刊行する Nature Portfolio の国際的学術誌「**Scientific Reports**」に受理され、2026 年 5 月 15 日付でオンライン公開されました。また、PubMed にも掲載されました。**Scientific Reports** は自然科学、臨床医学、工学など幅広い領域の原著論文を扱うオープンアクセス誌です。

<研究の背景>

口腔扁平上皮がんは、口腔がんの主要な組織型です。治療後の経過観察中に肺に腫瘍が見つかることがあり、その場合、口腔がんが肺に転移したものなのか、あるいは新たに肺に発生した原発性肺扁平上皮がんなのかを判断する必要があります。

この鑑別は、治療方針を決める上で非常に重要です。口腔がんの肺転移であれば、一般には再発・転移病変として全身治療が中心となり、限局した病変では肺転移切除が検討されることもあります。一方、原発性肺扁平上皮がんであれば、肺がんとして病期診断を行い、手術や術後補助療法などを含めた治療方針が検討されます。このように、どちらの病変であるかによって治療方針や今後の見通しが変わるため、正確な鑑別が重要です。

しかし、両者はいずれも「扁平上皮がん」であるため、顕微鏡で見た形態がよく似ています。また、従来の免疫組織化学的マーカーでは、日常病理診断で確実に区別することは容易ではありません。遺伝子解析により腫瘍同士の関連性を調べることは可能ですが、時間や費用、技術的負担の点から、すべての症例で行うことは現実的ではありません。

そこで本研究では、通常の病理検査で広く行われている免疫組織化学的解析により、口腔扁平上皮がんの肺転移と原発性肺扁平上皮がんの鑑別に役立つ実用的なマーカーを探索しました。

<研究の成果>

K1 と K18 は、口腔扁平上皮がんと肺扁平上皮がんでは反対の発現パターンを示す

研究グループはまず、口腔扁平上皮がんと肺扁平上皮がんの公開 mRNA 発現データを用いて、両者で発現が異なる遺伝子を探索しました。その結果等に基づき、免疫染色で評価可能な候補として 6 つの分子を選び、口腔扁平上皮がん 39 例、肺扁平上皮がん 92 例で免疫組織化学的解析を行いました。

その結果、K1 と K18 が最も有用な鑑別マーカーであることが分かりました。K1 は口腔扁平上皮がん 39 例中 22 例 (56.4%) で陽性であった一方、肺扁平上皮がんでは 92 例中 1 例 (1.1%) でしか陽性となりませんでした。K1 の特異度は 0.989、オッズ比は 117.8 でした。反対に、K18 は肺扁平上皮がん 92 例中 56 例 (60.9%) で陽性であった一方、口腔扁平上皮がんでは 39 例中 1 例 (2.6%) でしか陽性となりませんでした。K18 の特異度は 0.974、オッズ比は 59.1 でした。また、ROC 解析では K1 の AUC が 0.865、K18 の AUC が 0.872 であり、いずれも良好な鑑別性能を示しました。この結果から、「K1 陽性・K18 陰性であれば口腔扁平上皮がん由来を示唆し、K1 陰性・K18 陽性であれば原発性肺扁平上皮がんを示唆する」という、日常病理診断で分かりやすい組み合わせが得られました。このような反対の染色パターンは、K1 が角化を伴う重層扁平上皮らしさを反映しやすく、K18 が肺の気道上皮などにみられる単層上皮・腺上皮系の性質を反映しやすいという、これまでの知見ともよく一致しています。

全エクソームシーケンスで確認した肺転移例でも有用性を確認

さらに研究グループは、口腔扁平上皮がんと肺腫瘍のペア症例を解析しました。全エクソームシーケンスおよびサンガーシーケンスにより、5 例中 4 例は口腔がんの肺転移であり、1 例は新たな肺がんと考えられました。肺転移と確認された 4 例では、K1/K18 の染色パターンが原発の口腔がんと肺病変で一致していました。このことは、K1/K18 が単に原発巣同士を区別するだけでなく、実際に臨床で問題となる「口腔がん患者に見つかった肺腫瘍」の鑑別にも役立つ可能性を示しています。

<今後の展開>

本研究により、K1 と K18 は、口腔扁平上皮がんの肺転移と原発性肺扁平上皮がんを鑑別するための実用的な免疫組織化学的マーカーとなる可能性が示されました。免疫組織化学的解析は多くの病理診断施設で実施可能な検査であり、特殊な遺伝子解析と比べて、日常診療に取り入れやすいという利点があります。

今後は、多施設共同研究や独立した外部検証コホートを用いて、K1/K18 の診断性能をさらに確認する必要があります。検証が進めば、口腔がん患者さんに肺腫瘍が見つかった際の病理診断精度の向上に貢献し、より適切な治療選択につながることを期待されます。

<用語解説>

・ **免疫組織化学的解析**：組織標本に特定のタンパク質を認識する抗体を反応させ、そのタンパク質がどの細胞にどの程度発現しているかを調べる病理検査です。日常病理診断で広く用いられています。

・ **ケラチン 1 (K1) /ケラチン 18 (K18)**：ケラチンは上皮細胞に含まれる細胞骨格タンパク質です。K1 は角化を伴う重層扁平上皮の分化を反映しやすく、K18 は単層上皮・腺上皮系の性質を反映しやすいケラチンです。口腔扁平上皮がんと肺扁平上皮がんはいずれも扁平上皮がんですが、発生する組織やがん化に至る過程は異なります。肺扁平上皮がんは、気道系上皮が扁平上皮化生を経て発生すると考えられています。本研究では、K1 は口腔扁平上皮がんによく、K18 は肺扁平上皮がんによく示されました。

・ **全エクソームシーケンス**：ゲノムのうち、主にタンパク質の設計図となるエクソン領域を網羅的に解析する遺伝子解析法です。本研究では、口腔がんと肺腫瘍が同じ由来かどうかを確認するために用いられました。

・ **AUC** : ROC 解析で得られる指標で、診断マーカーが 2 つの群をどの程度よく区別できるかを示します。1 に近いほど識別性能が高いことを意味します。

<発表雑誌>

Scientific Reports (サイエンティフィック・リポーツ)

本誌は、Springer Nature 社が刊行する Nature Portfolio の国際的な査読学術誌です。
(DOI: 10.1038/s41598-026-53003-7)

<論文タイトル>

Keratin 1 and keratin 18 as immunohistochemical markers for distinguishing pulmonary metastases of oral squamous cell carcinoma from primary lung squamous cell carcinoma

<著者>

渡邊賀子、加藤寿美、石川励、吉村公雄、山田英孝、宮崎了輔、竹内小百合、SM Jahurul Haque、吉村克洋、酒井康弘、杉田美紀、井上裕介、高梨裕典、関原圭吾、船井和仁、増本一真 (責任著者)、新村和也 (責任著者)

<研究グループ>

本研究は、浜松医科大学の腫瘍病理学講座／歯科口腔外科学講座／外科学第一講座／内科学第二講座と、慶應義塾大学医学部の医療政策・管理学教室との共同研究で行われたものです。

<研究支援>

JSPS 科研費 JP25K10316 などの支援により実施されました。

<本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人浜松医科大学腫瘍病理学講座(〒431-3192 浜松市中央区半田山 1-20-1)
教授 新村和也

Tel: 053-435-2220 / E-mail: kzshinmu@hama-med.ac.jp

国立大学法人浜松医科大学歯科口腔外科学講座(〒431-3192 浜松市中央区半田山 1-20-1)
教授 増本一真

Tel: 053-435-2349 / E-mail: kazusan@hama-med.ac.jp

<参考図>

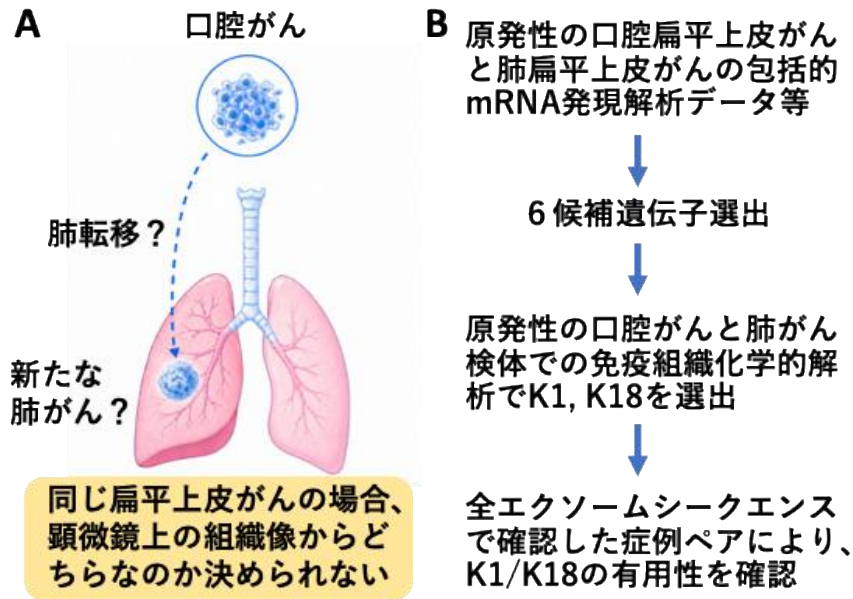


図1 本研究の背景と解析の流れ。(A)口腔がん患者に肺腫瘍が見つかった場合、口腔がんの肺転移か、新たに発生した肺がんかの鑑別が問題となる。両者はいずれも扁平上皮がんであるため、通常の病理組織像だけでは鑑別が困難である。(B)本研究では、公開 mRNA 発現データなどを用いて候補遺伝子を選出し、免疫組織化学的解析により K1/K18 を選出した。さらに、全エクソームシーケンスで確認した症例ペアを用いて、K1/K18 の有用性を検討した。

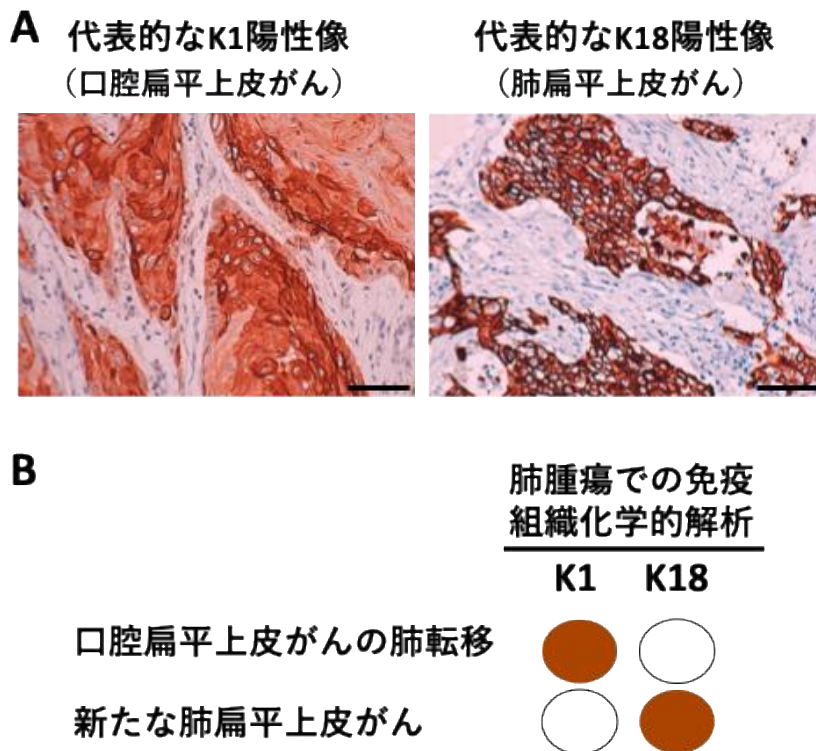


図2 扁平上皮がんにおける K1/K18 の免疫染色像と典型的染色パターン。(A)代表的な K1 および K18 の免疫染色陽性像。K1 は口腔扁平上皮がんでは陽性を示し、K18 は肺扁平上皮がんでは陽性を示す。スケールバー: 100 μ m。(B)口腔扁平上皮がんの肺転移と、新たに発生した肺扁平上皮がんを鑑別する際の K1/K18 の典型的染色パターン。茶色は陽性、白色は陰性を示す。