

甲 第 号

榊井 貴史 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲第号	氏名	梶井 貴史
論文審査担当者	委員長	教授	桐田 忠昭
	委員	教授	高澤 伸
	委員 (指導教員)	教授	北原 糺

主論文

Expression of *REG III* and prognosis in head and neck cancer

頭頸部癌における *REG III* の発現と予後

Takashi Masui, Ichiro Ota, Asako Itaya-Hironaka,
Maiko Takeda, Takahiko Kasai, Akiyo Yamauchi,
Sumiyo Sakuramoto-Tsuchida, Shinji Mikami,
Katsunari Yane, Shin Takasawa, Hiroshi Hosoi
Oncology Reports
第 30 巻 573-578 頁
2013 年 8 月 発行

論文審査の要旨

近年、進行頭頸部癌に対する集学的治療のなかで化学放射線療法の果たす役割は大きなものとなっているが、その感受性には個人差がある。従って、治療に際し予めその感受性を見極めるバイオマーカーを知ることが治療効果・効率の向上につながるものであると考えられる。

中咽頭癌においては、ヒトパピローマウイルスがそのバイオマーカーのひとつとして注目されているが、その他の部位では未だ明確なものは見いだされていない。そこで本研究では、最近消化器系臓器の炎症および腫瘍性疾患に高発現し、食道癌、胃、大腸癌などの進展に関与していると報告されている *Reg* ファミリーに注目し、下咽頭癌において、その発現と予後を含めた治療効果との関連について検討されたものである。

Reg は当初膵臓 β 細胞再生増殖因子として見出されたが、その後関連する遺伝子が見出され *Reg* ファミリーとして認識されるようになり、近年、ヒト *REG* ファミリー (*REG I α* , *REG I β* , *REG III*, *HIP/PAP*, *REG IV*) が消化器系臓器の臓器損傷、炎症、再生、増殖、そして腫瘍などに関与していることが分かってきている。また、これまでに、*REG I α* や *REG IV* が潰瘍性大腸炎やピロリ菌感染性胃炎などの炎症性疾患において高発現しており、さらに大腸癌、胃癌、食道癌などの悪性腫瘍の進展にも関連していることが報告されている。元来、消化管の起点であり、様々なストレスに曝され慢性炎症の場となっている口腔・咽喉頭に発生する頭頸部癌においても *REG* ファミリーの関与が想定されると考えられる。

本研究では、下咽頭癌症例において、生検および手術で得られた腫瘍のパラフィン包埋切片より mRNA を抽出し、腫瘍組織内の *REG* ファミリーの発現量を RT-PCR で測定し、患者の予後を含めた治療効果について検証した。その結果、*REG III* 発現陽性例が陰性例と比較し、予後、治療感受性ともに良好であったことを見いだした。

そこで *REG III* を発現していない下咽頭扁平上皮癌細胞株 FaDu に *REG III* を導入し、遺伝子発現細胞株を作成しさらに検討を行った。薬剤耐性のみを導入した細胞株をコントロールとし、細胞増殖度や抗癌剤・放射線の感受性について検討したところ、*REG III* 導入株において、細胞増殖能は低下、一方で抗癌剤・放射線の感受性は増強しており、臨床データと矛盾しない結果が得られたものである。

本研究は、*REG III* の発現が下咽頭癌に対する化学放射線療法の感受性や予後予測のバイオマーカーとなり得ることを示した初の知見であり、博士の学位に値する研究であると考えられる。

参 考 論 文

1. Snail-induced epithelial-mesenchymal transition promotes cancer stem cell-like phenotype in head and neck cancer cells.
Takashi Masui, Ichiro Ota, Jong-In Yook, Shinji Mikami, Katsunari Yane, Toshiaki Yamanaka, Hiroshi Hosoi.
International Journal of Oncology, 44: 693-699, 2014.
2. 鰓弓耳腎 (BOR) 症候群例
梶井貴史、家根旦有、中井義紀、太田一郎、細井裕司
耳鼻臨床 107: 65-69, 2014
3. Heparin-binding EGF-like growth factor enhances the activity of invasion and metastasis in thyroid cancer cells.
Ichiro Ota, Shigeki Higashiyama, Takashi Masui, Katsunari Yane, Hiroshi Hosoi, Nariaki Matsuura.
Oncology Reports, 30: 1593-1600, 2013.
4. Impact of positron emission tomography with the use of fluorodeoxyglucose on response to induction chemotherapy in patients with oropharyngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma.
Daisuke Kawakita, Takashi Masui, Nobuhiro Hanai, Taijiro Ozawa, Hirakawa Hitoshi, Akihiro Terada, Masami Nishio, Hiroshi Hosoi, Yasuhisa Hasegawa.
Acta Oto-Laryngologica, 133:523-530, 2013.
5. Low-intensity ultrasound enhances the anti-cancer activity of cetuximab in human head and neck cancer cells.
Takashi Masui, Ichiro Ota, Masatoshi Kanno, Katsunari Yane, Hiroshi Hosoi.
Experimental and Therapeutic Medicine, 5(1):11-16, 2013.
6. 当科における陰圧閉鎖療法の使用経験
三上慎司、岡本英之、西川大祐、太田一郎、梶井貴史、山中敏彰、細井裕司
頭頸部外科 23: 435-443, 2013

7. Therapeutic strategies for head and neck cancer based on p53 status.
Ichiro Ota, Noritomo Okamoto, Katsunari Yane, Akihisa Takahashi,
Takashi Masui, Hiroshi Hosoi, Takeo Ohnishi.
Experimental and Therapeutic Medicine, 3: 585-591, 2012.
8. Intraoperative diagnosis of cancer metastasis in sentinel lymph node
of oral cancer patients.
Akihiro Terada, Yasuhisa Hasegawa, Yasushi Yatabe, Ikuo Hyodo,
Tetsuya Ogawa, Nobuhiro Hanai, Atsuhiko Ikeda, Yoshihisa
Nagashima, Takashi Masui, Hirakawa Hitoshi, Tsutomu Nakashima.
Oral Oncology, 44:838-843, 2008
9. 当科で経験した鼻NK/T細胞リンパ腫4例
上條朋之、榊井貴史、家根旦有、細井裕司
耳鼻臨床 100: 277-284, 2007
10. 当院における悪性腫瘍切除後の上顎再建
兵藤伊久夫、長谷川泰久、寺田聡広、小川徹也、鈴木政博、鈴木秀典、
池田篤彦、永島義久、榊井貴史
耳鼻と臨床 52: S220-S223, 2006

以上、主論文に報告された研究内容は、参考論文とともに医学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 26 年 11 月 11 日

学位審査委員長

口腔・顎顔面機能制御医学

教 授 桐田忠昭

学位審査委員

分子医科学

教 授 高澤 伸

学位審査委員（指導教員）

耳鼻咽喉・頭頸部機能制御医学

教 授 北原 糺