

(様式 17)

学位論文審査の概要

博士の専攻分野の名称 博士 (医 学) 氏 名 佐藤 宏紀

主査 教授 佐邊 壽孝
審査担当者 副査 教授 野口 昌幸
副査 准教授 濱田 淳一
副査 教授 福田 諭

学 位 論 文 題 名

High-Expression of AMAP1 and EPB41L5 Proteins Correlates with
Lymph Node Metastasis and Survival Rate after Surgical Therapy of HNSCC.

(AMAP1、EPB41L5 蛋白の高発現は頭頸部癌における
リンパ節転移および術後の生存率と関連する)

従来、癌研究の多くにおいて、癌の増殖性や悪性度に重きを置いた研究がなされてきたが、今後必要とされる事は、初期治療が効果的であった癌であっても、何故、局所や遠隔部に頻々と再発するのかに対する根本的理解であり、それに基づき、再発予測、再発予防、並びに、再発部に対する治療法の確立である。

申請者は、頭頸部癌の 90%以上に上皮成長因子受容体(EGFR)が過剰発現してこと、cortactin の過剰発現が頭頸部癌の浸潤性との関連することに着目し、私共が乳癌において明らかにした Arf6 経路が頭頸部癌の浸潤性、並びに、予後と関連するかを検討した。まず、SCC-9 細胞において、Arf6 経路が浸潤活性に著しく関与していることを確認した。病理標本解析の結果、AMAP1 と EPB41L5 の高発現が、患者の有リンパ節転移と関連し、無病生存性とも逆相関する事を明らかにし、これらの蛋白質発現が頭頸部癌における予後予測バイオマーカーになり得る事を示した。しかし、統計的有意さは示されているものの、解析した標本数が少ないため、今後の追加解析が望まれる。一方、再発部も含め、頭頸部癌は放射線治療に対して抵抗性を示す場合が多いが、 $\beta 1$ インテグリンシグナル経路が頭頸部癌のイオン化放射線に対する抵抗性の主因であることが指摘されている。乳癌細胞において、EGFR-GEP100-Arf6-AMAP1 経路は $\beta 1$ インテグリンのリサイクリングを担う。従って、頭頸部癌においても、EGFR-GEP100-Arf6-AMAP1 経路が $\beta 1$ インテグリンの活性化に関与し、その結果、放射線抵抗性を賦与しているのか否か、本経路阻害が放射線治療の成績向上の決め手になるのか否かの解析も本研究が高い学問的意義を持つ為に必要である。

この論文は、平成 26 年 2 月 3 日に行なわれた学位審査会において高く評価され、今後の頭頸部癌治療に貢献できる素地を持つものと考えら、期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位も併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。