

永田 将士氏の学位論文審査の要旨

論文題目

口腔扁平上皮癌の 5-FU 耐性機構についての研究 –5-FU 耐性と予後における cIAP2 の役割–

(Investigation of the mechanism underlying 5-FU resistance in oral squamous cell carcinoma – the role of cIAP2 for 5-FU resistance and prognosis–)

5-fluorouracil (5-FU)耐性は口腔扁平上皮癌(Oral squamous cell carcinoma: OSCC)の治療において大きな障壁となる。しかしながら、OSCC において 5-FU 耐性に寄与するアポトーシス耐性機構についてはほとんど知られていない。本研究では、その耐性機構を明らかにするために以下の *in vitro* の系で研究を進めた。

最初に、持続的に低濃度の 5-FU を投与することにより、5-FU 耐性株(SAS/FR2)を樹立した。親株と耐性株の細胞増殖速度には有意な差は認めず、耐性株の 5-FU 投与への耐性度は親株の 8.6 倍であった。次いで、親株と耐性株を用いた DNA マイクロアレイ解析により、アポトーシス阻害タンパク質である cellular inhibitor of apoptosis protein 2 (cIAP2)が有意に発現上昇していたことを見出した。5-FU 耐性における cIAP2 の機能解析のため、SAS/FR2 の 5-FU 処理によるアポトーシスとその制御タンパク質である caspase 活性を親株のそれと比較したところ、耐性株においては 5-FU 処理により親株に比べアポトーシスに耐性を示し caspase 活性が低下していた。次に、siRNA を用いて cIAP2 の発現抑制を行い、5-FU 感受性や caspase の活性およびアポトーシスの変化を調べたところ、cIAP2 の発現抑制は 5-FU 感受性を有意に増加させ、著明な caspase 活性の上昇およびアポトーシスの増加を認めた。

さらに、S-1 (TS-1®)を用いた術前化学放射線療法を施行した 54 例の OSCC 患者の治療前生検標本を用いて、cIAP2 発現とその関連分子である cIAP1、X-linked inhibitor of apoptosis protein(XIAP) 発現についての各種臨床パラメータとの関連や予後を解析したところ、cIAP2 の発現と S-1 併用化学放射線療法の組織学的治療効果との間に有意な負の相関を認めた。また、多変量解析を用いた生存分析では cIAP2 発現陽性が有意な予後不良因子となることを見出した。

審査において、1) 耐性株における形態変化、2) 耐性機構におけるエピジェネティックな因子の評価、3) 5-FU 系代謝に関わる酵素との関わり、4) 耐性化と上皮間葉転換、浸潤、増殖能との関係、5) 多変量解析における統計などについて活発な質疑が行われ、申請者からは適切な回答が得られた。

本研究は、OSCC 細胞株にて 5-FU 耐性株を初めて樹立し、5-FU 耐性の機序としてアポトーシス阻害に働く cIAP2 過剰発現を見出し、cIAP2 が 5-FU 感受性の新たな標的となることを示した。以上の点で高く評価され、学位論文に相応しいと評価された。

審査委員長 乳腺・内分泌外科学担当教授

岩瀬 弘敬

審査結果

学位申請者名： 永田 将士氏

専攻分野： 顎口腔病態学

学位論文名：口腔扁平上皮癌の 5-FU 耐性機構についての研究 -5-FU 耐性と予後における cIAP2 の役割-

(Investigation of the mechanism underlying 5-FU resistance in oral squamous cell carcinoma - the role of cIAP2 for 5-FU resistance and prognosis-)

指導教官名：篠原 正徳

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成 24 年 2 月 7 日

審査委員長 乳腺・内分泌外科学担当教授

岩瀬 弘敬

審査委員 分子生理学担当教授

富澤 一仁

審査委員 頭頸部感覚病態学担当教授

湯本 英二

審査委員 細胞医学担当教授

中尾 光善