

論文審査の結果の要旨及び担当者

報告番号	博（歯）乙第86号	氏名	吉富 泉
論文審査担当者	主査教員 水野明夫 副査教員 加藤有三 副査教員 池田 通 副査教員 川崎五郎		
<p>・ 論文審査の要旨</p> <p>吉富 泉は、平成12年3月長崎大学歯学部を卒業した後、同年5月には歯科医師国家試験に合格し、同年6月より長崎大学歯学部附属病院（後の医学部・歯学部附属病院）に勤務し研究活動を行ってきた。平成17年9月8日、学位論文の基礎となる研究要旨及び経過を、歯学研究科が主催した研究経過報告会で発表した。また、歯学研究科が行う語学試験（英語およびドイツ語）には、各々、平成17年10月19日、同年12月8日に筆記試験で合格した。学位論文の主論文として、「Orotate phosphoribosyl transferase mRNA expression in oral squamous cell carcinoma and its relationship with the dihydropyrimidine dehydrogenase expression and the clinical effect of 5-fluorouracil」(Oral Oncology:in press)を歯学研究科長に提出し、博士（歯学）の学位を申請した。歯学研究科教授会は、これを平成18年2月15日の定例委員会に付議し、論文の内容の要旨ならびに申請の資格等を検討した結果、受理して差し支えないものと認めたので、4名の審査委員を選定した。審査委員は、論文の内容を慎重に審査し、申請者から研究内容の報告を受けた後、試問を行い、論文審査の結果ならびに最終試験の結果を平成18年3月15日の歯学研究科教授会に報告した。</p> <p>本論文の概要は以下の通りである。</p> <p>進行口腔癌の治療を行う上で、化学療法は手術療法の補助療法として重要な役割を果たす。しかしながら、その抗腫瘍効果は各個体により様々であり、いまだ、絶対的な治療法は確立されていない。治療開始前に各個体別での抗腫瘍効果を予測することが可能であれば、治療後経過（予後）の改善に大きく関わってくるものと考えられる。そこで、本研究では口腔癌の中で最も多い扁平上皮癌に多用される5-FUに着目し、その代謝酵素であるオロテートホスホリボシルトランスフェラーゼ、(以下OPRT)および分解酵素であるジヒドロピリミジン脱水素酵素、(以下DPD)の発現を調べ、抗腫瘍効果について臨床・病理組織学的ならびに細胞生物学的および分子生</p>			

物学的検討を行った。

当科診療室で治療を行い病理組織学的に検討可能であった口腔扁平上皮癌一次症例52例を用い、各々、生検材料のパラフィン包埋切片を用い、OPRTについてはin situ hybridization法にてmRNAの発現を確認し、DPDについてはポリクロナール抗体を用いEnvision法で免疫組織化学的染色を行った。さらに、ヒト口腔扁平上皮癌細胞株であるSAS, SCC25, HSC-3およびHSC-4の計4株を用い、RT-PCR法にてDPDとOPRTのmRNAの発現を確認した。また、5-FU感受性についてはMTT assayにて成長阻害率を測定した。

OPRTの発現はすべての扁平上皮癌症例検体で確認され、正常粘膜での発現と比較し有意に高値を示した。病理組織学的分化度において、中等度および低分化型においてその発現は有意に低値であった。

OPRT, DPDの発現と5-FU抗腫瘍効果について、臨床検体においてDPD発現が陰性でOPRT発現が陽性の症例に5-FUの治療効果がみられる傾向にあった。また、培養細胞では、DPD mRNA発現が低く、OPRT mRNA発現の高いSAS細胞が5-FUに最も反応し、その増殖が抑制されていた。

口腔癌の生検材料におけるDPDとOPRTの発現と5-FU抗腫瘍効果との関係について、DPD低発現でOPRT高発現の症例において抗腫瘍効果が高いことが示され、さらに、ヒト口腔扁平上皮癌細胞株においても臨床検体と同様の結果が得られた。よって、これら2つの酵素が5-FU抗腫瘍効果に関与していることが示唆され、口腔扁平上皮癌において5-FU系薬剤を用いた化学療法を行うにあたり、生検材料におけるDPDとOPRTの発現を調べることは、抗腫瘍効果の予測に有意義であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

1. 研究目的の評価

本研究は、5-FUを用いた口腔癌治療において、抗腫瘍効果を予測できる因子を同定しようとしたものであり、研究目的として妥当である。

2. 研究手法に関する評価

臨床検体を用いたretrospectiveな検討に加え、ヒト口腔扁平上皮癌細胞株を用いた薬剤感受性試験を組み合わせしており、検体の種類と検出法は研究手法として妥当である。

3. 解析・考察の評価

上記の手法で検討した結果、5-FUを用いた口腔癌治療においてOPRT高発現かつDPD低発現の症例において高い抗腫瘍効果が得られる傾向があることを明らかにした。

以上のように、本論文は口腔癌化学療法の個別化を進めていく上で治療法の発展に貢献するところ大であり、審査委員は全員一致で博士(歯学)の学位に値するものと判断した。