

論文審査の結果の要旨

氏名：工 藤 逸 大

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Particular gene upregulation and p53 heterogeneous expression in *TP53* mutated maxillary carcinoma

(TP53 変異型上顎癌における特徴的な遺伝子の発現亢進と p53 発現細胞の不均一な組織内分布)

審査委員：(主 査) 教授 櫻 井 裕 幸

(副 査) 教授 増 田 しのぶ 教授 後藤田 卓 志

教授 逸 見 明 博

上顎癌において TP53 遺伝子変異は治療抵抗性や予後との相関関係があるとされている。本研究では P53 遺伝子変異の有無による遺伝子発現亢進の相違の特徴について考察している。原著論文はすでに *Oncology Letters* (2017;14:4633-4640) に掲載済みである。

上顎癌治療前の生検組織 14 例を対象として、TP53 遺伝子変異解析、TP53 変異の有無による包括的遺伝子発現解析を用いて、TP53 変異陰性に対して TP53 変異陽性で 4 倍以上の発現増加のあった 42 遺伝子を定量 PCR による検証によって、TP53 変異陽性上顎癌で高発現を示した 18 遺伝子と低発現を示した 3 遺伝子が明らかにされた。高発現を示した 18 遺伝子には主に細胞接着関連遺伝子および細胞増殖抑制関連遺伝子が含まれていた。また、免疫組織化学において、TP53 変異陰性癌では p53 タンパク質での染色性は腫瘍組織全体に濃染所見を示したのに対し、TP53 変異陽性癌では p53 タンパク質での染色性は腫瘍組織全体ではなく、間質と接する辺縁部の腫瘍細胞のみが濃染するという特徴的な所見が認められた。結論として、P53 遺伝子変異陽性上顎癌で発現亢進を示した遺伝子は主に細胞接着および増殖阻害の役割を果たす遺伝子であったということを見出した。

Limitation として、生検標本の保存状態や微量検体といった不利な条件下で解析が行われており、標本選択のバイアスを考慮する必要があること、対象症例数が結果を得るために十分でなかった可能性があることなどが挙げられる。

本研究は、予後不良といわれる TP53 変異型上顎癌において発現亢進する遺伝子を解明し、今後の治療成績向上に寄与しうるデータを示した有用な研究である。

よって本論文は、博士（医学）の学位を授与されるのに値するものと認める。

以 上

平成 31 年 2 月 27 日