

## 論文の内容の要旨

氏名：見 澤 大 輔

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：舌癌の再発にかかわる分子機構の解析

舌癌はすべての体の部位の癌全体の約 0.6%にあたる希少疾患であるが、罹患数は年々増加傾向である。診断技術が進歩し、種々の治療法が開発されているにもかかわらず、5年生存率は Stage I では 90%だが、Stage III では 60%以下である。これは過去数十年間にわたって大幅な改善が見られていない。手術療法、放射線療法、化学療法の集学的治療が一般的となっているが、生理的および機能的な後遺症と高い再発率が課題となっている。生存率の向上を実現させるために新たな診断法や治療法が開発が期待されている。

そこで本研究では、高い再発率が予後に影響することに着目し、舌癌の悪性形質の中でも、特に再発に関わる分子機構を明らかにすることを目的とした。再発あり症例 3 例と再発なし症例 5 例に対し RNA sequence を行い、発現している遺伝子量を比較し解析した。再発なし群と再発あり群の間で発現量に有意な差がみられた遺伝子は 134 個であった。再発なし群に対して再発あり群で発現量が増加していた遺伝子は 32 個であり、減少していた遺伝子は 102 個であった。細胞成分別では小胞体シャペロン複合体、シトクロム複合体、小胞体シャペロン複合体に関連する遺伝子の発現量が有意に増加しており、反応経路別ではアスコルビン酸代謝系、ペントースーグルクロン酸相互変換系、ポルフィリン代謝系、薬物代謝に関わるシトクロム P450 系に関連する経路が有意に増加していた。減少していた遺伝子はインテグリン  $\alpha\beta 6$  複合体、シナプス前後膜の外部成分に関連するものであった。

本研究の結果は舌癌の再発には炎症系の亢進、免疫系の亢進と薬剤代謝の亢進、細胞結合力の低下の関与が示唆された。今後、これらの遺伝子発現量の変化の原因となる遺伝子変異が明らかになれば、新たな分子標的薬の開発が可能となり、再発の可能性を減少させ、生存率を向上させることにつながる可能性がある。本論文は舌癌の新規治療の発展に寄与すべく、舌癌組織の RNA sequence から再発にかかわる遺伝子発現を明確にし、検討した初めての報告である。これらの結果は、今後の舌癌研究の進展に貢献できる可能性が高い。