



Title	Studies on the role of cyclin D1 for predicting local recurrence and the drug distribution after superselective intra-arterial chemotherapy in head and neck cancer [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	坂下, 智博
Description	配架番号 : 1679
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第6904号
Issue Date	2014-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/56271
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Tomohiro_Sakashita_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 坂下 智博

審査担当者	主査	教授	秋田	弘俊
	副査	教授	白土	博樹
	副査	教授	田中	伸哉
	副査	教授	福田	諭

学 位 論 文 題 名

Studies on the role of cyclin D1 for predicting local recurrence and
the drug distribution after superselective intra-arterial chemotherapy
in head and neck cancer

（頭頸部癌における局所再発予測因子としてのサイクリン D1 の役割
および超選択的動注療法の薬剤分布に関する研究）

頭頸部扁平上皮癌における治療に関しては、近年放射線化学療法の普及、機能温存手術の開発などにより日々進歩しているが、ここ 20 年間に於いて生存率という点からみると明らかな向上を認めていないのが現状である。手術治療の際にも 2 つ問題になることがあり、根治切除を行い切除断端に腫瘍細胞を認めない場合にも、10-30%の局所再発がみられる点と、原発腫瘍に対する根治手術の後に潜在的転移リンパ節が存在し、これが後に顕在化することで追加治療が必要になる点が挙げられる。

切除断端粘膜における p53、サイクリン D1 に関する発現性と局所再発予後との関連性について検討した結果、切除断端粘膜におけるサイクリン D1 陰性群の局所制御率 91.5%に対し陽性群では 77.2%と有意な低下を認めた($p=0.0139$)。断端粘膜におけるサイクリン D1 の過剰発現は局所再発予測の有用な指標であることが明らかになった。また、腫瘍組織における免疫組織学的解析を追加して行った場合に、腫瘍組織でサイクリン D1 陽性かつ断端粘膜でも陽性を示した一群は、サイクリン D1 発現異常が切除断端において「残存した」と考えられるが、この一群は他と比べて局所制御率 72.1%と低下を示した。このことから、腫瘍組織と切除断端粘膜双方の発現性を組み合わせて評価することで予後予測の信頼性向上に寄与すると考えられた。サイクリン D1 陽性腫瘍であっても、断端粘膜においてその発現異常を認めない群は免疫組織学的にも「根治切除できた」と考えられ局所制御率の低下を認めなかった。またサイクリン D1 陰性腫瘍かつ断端陽性であった一群が全体の 10%ほど存在したが、この断端粘膜におけるサイクリン D1 の発現異常は切除された腫瘍によるものではなく、新規発生の前癌病変による可能性が考えられると考察した。

超選択的動注療法は原発腫瘍の栄養血管に選択的にカテーテルを挿入して抗がん剤を投与できることから原発腫瘍に対する高い治療効果が示されている。本治療と放射線照射を組み合わせた治療を頸部転移を有する症例に対して行った場合、頸部制御率 75.3%と比較的

良好な成績が得られている。このことから、原発腫瘍を標的に動注投与された薬剤はなんらかの経路を経て頸部リンパ節にも及ぶと推測されるが、仮説として動注投与された薬剤が一度原発腫瘍に取り込まれた後に、経リンパ管的にリンパ流に乗って転移リンパ節におよぶと考えた。この仮説を立証するため、リンパ流の経路から初回のリンパ節転移を起こすとされるセンチネルリンパ節を同定する方法を応用し、抗がん薬剤を動注投与した後にセンチネルリンパ節と隣接する非センチネルリンパ節を摘出し、それぞれの薬剤濃度を測定し、センチネルリンパ節において有意に薬剤濃度が高ければ先の仮説が立証できると考えた。舌癌5症例について、体表面積一平米あたり 100mg のプラチナ系抗がん剤であるシスプラチンを動注投与した後、センチネル・非センチネルリンパ節を摘出しそれぞれのプラチナ濃度を測定したところセンチネルリンパ節群において有意に濃度が高いことが判明した ($0.68 \mu\text{g/g}$ vs $0.51 \mu\text{g/g}$, $p=0.049$)。このことから超選択的動注療法により投与された薬剤はリンパ流に乗って潜在的転移リンパ節に及ぶ可能性が示唆され、本治療によって原発腫瘍のみならず潜在的転移リンパ節にも治療効果を有すると考えられた。

口頭発表後、副査の田中伸哉教授から、断端に *dysplasia* を認めたものはどのような扱いとしたか、との質問がなされた。また、副査の白土博樹教授からは、補助治療を行った群において有意に生存率が低下したことについてどのように考察するかとの質問がなされた。主査の秋田弘俊教授からは、サイクリン D1 遺伝子が過剰発現にいたるプロセスに関する質問がなされた。副査の福田諭教授からは、複数ある断端粘膜において部分的に発現陽性を認めたものはどのような扱いとしたか、との質問がなされた。申請者は自身の研究結果、あるいは文献的知識に基づいて誠実かつ、概ね適切に回答し得た。

本研究により、切除断端におけるサイクリン D1 陽性群は局所再発の高リスク群であることが判明し、かつ超選択的動注療法によって投与された抗がん薬剤が経リンパ管的に潜在的転移リンパ節に及び治療効果を有することが判明した。今後の局所再発高リスク群に対する追加治療・潜在的転移リンパ節に対する予防治療の応用に、示唆と方向性を与え生存率向上の一助となると期待される点が高く評価された。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、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。