HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	口腔扁平上皮癌における腫瘍血管マーカーCXCR7の発現と臨床病理学的因子との比較解析［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	柳谷, 美沙
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第12608号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66152
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Misa_Yanagiya_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　博士(歯学)　　氏 名　柳　谷　美　沙

審査担当者	主査	教授	北川　善政
	副査	教授	鄭　　漢忠
	副査	特任教授	進藤　正信
	副査	特任准教授	樋田　京子（遺伝子病制御研究所）

学位論文題名
口腔扁平上皮癌における腫瘍血管マーカーCXCR7 の発現と
臨床病理学的因子との比較解析

審査は，審査担当者全員出席の下，はじめに申請者より提出論文の概要の説明が行われ，審査担当者が提出論文の内容および関連した学問分野について口頭により試問する形式で行われた。審査の概要は以下の通りである。

腫瘍血管内皮細胞には正常血管内皮細胞と比較して発現の高い分子が複数ある事が報告されている。その１つである C-X-C chemokine receptor type 7 (CXCR7) は腎癌など幾つかの癌の腫瘍血管内皮細胞において高く発現している。しかし，口腔扁平上皮癌の血管内皮細胞における CXCR7 発現については未だ不明である。口腔領域には解剖学的所見から各種の重要な器官が存在するため，根治的切除後の発語や嚥下などの機能的および審美的障害などによる患者の QOL 低下をきたすことが多い。したがって，患者にとって最善の治療方針を決定することが重要である。本研究では口腔癌の CXCR7 発現を解析し，治療方針の決定に有用なバイオマーカーとしての有用性を探る事とした。1996 年から 2008 年の間に，北海道大学病院にて切除された口腔扁平上皮癌の組織検体のうち HE 染色，CD34 免疫染色による解析が可能な 59 症例を用いた。ランダムに選択した 10 視野から hot spot（CD34 陽性血管が特に高い領域）を 5 視野選択し，連続切片で CXCR7 抗体による免疫染色を行い，CXCR7 陽性血管の割合を算出し，腫瘍血管における CXCR7 発現と臨床病理学的因子との関連を解析した。さらに CXCR7 陽性血管の割合の中央値から CXCR7 低発現群・高発現群の 2 群に分け，CXCR7 の発現と予後との関連を解析した。癌部の CXCR7 陽性血管の割合は 41.9%，非癌部における陽性血管の割合は 18.8%で，非癌部に比較し癌部の血管では有意に CXCR7 の発現が高かった。また腫瘍血管における CXCR7 発現は腫瘍径の大きさ（T 分類）および Stage 分類と正の相関が認められた。術後 144 ヶ月（12 年）の全生存率は低発現群で 95%，高発現群で 73%であり，無病生存率は低発現群では 70%，高発現群では 30%であった。腫瘍血管の CXCR7 と予後に有意な差は認められなかったが，CXCR7 高発現群では再発頻度が高い傾向であった。腫瘍血管の CXCR7 発現は患者の予後予測マーカーとして応用できる可能性が示唆された。

論文の審査にあたって，論文申請者による研究の要旨の説明後，本研究ならびに関連する事項について質問が行われた。

主な質問事項は以下の通りである。

1)　CXCR7 のリガンドである CXCL11，CXCL12 はそれぞれどのような機能を有し

ているのか。

2) CXCR7 はどのようなメカニズムで上皮成長因子受容体（EGFR)を活性化させるのか。
3) 口腔癌における CXCR7 の発現解析，機能解析に関する報告について述べているが，患者の予後に関する報告はあるのか。
4) CXCL12 はどのような細胞から分泌されるのか。
5) CXCR7 を発現する腫瘍血管は癌部のどのような部位で，特に認められたか。
6) 腫瘍血管内皮細胞における CXCR7 発現と口腔癌の組織形態および浸潤様式との関連性についてどのように考えられるか。
7) 腫瘍血管内皮細胞における CXCR7 発現と癌部の微小血管密度との関連性について解析を行っているが，その根拠は何か。
8) 術後 144 ヶ月（12 年)後に全生存率，無病生存率が減少した理由は何か。

いずれの質問に対しても，論文申請者から適切かつ明解な回答が得られた。学位論文投稿後も追加実験を行い，今後は英語論文にも投稿予定である。審査担当者との質疑応答を通じて，申請者が本研究ならびに関連分野に対して十分理解し，幅広い知識を有していると考えられ，本研究のさらなる発展，進行が期待された。本研究は口腔癌の腫瘍血管内皮細胞において CXCR7 が発現している事を明らかとした。今後，CXCR7 が口腔癌患者の予後予測マーカーとして利用し得る可能性がある事,そして腫瘍血管内皮細胞の解析が口腔癌の診断および治療法の一助になる事が期待される。また，学位申請者は更なる発展的研究についても積極的に取り組む姿勢が高く評価された。よって，博士（歯学）の学位授与に値するものとして認められた。