



Title	オステオポンチンの発現は口腔癌患者のシスプラチンに対する抵抗性の予測因子となりうる〔論文内容及び審査の要旨〕
Author(s)	上田, 倫弘
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	乙第7012号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/66161
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Michihiro_Ueda_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(歯学) 氏名 上田 倫弘

	主査	特任教授	進藤 正信
審査担当者	副査	教授	北川 善政
	副査	教授	鄭 漢忠

学位論文題名

オステオポンチンの発現は口腔癌患者のシスプラチンに対する抵抗性の
予測因子となりうる

(Resistance of oral squamous cell carcinoma to cisplatin is predicted by
increased expression of osteopontin in vivo)

審査は、審査員全員出席のもとに、申請者に対して提出論文とそれに関連した学
科目について口頭試問により行われた。審査の概要は以下の通りである。

口腔は咀嚼、嚥下、発音などを司る豊かな人間生活を営むうえで重要な器官で
あり、口腔に癌が発生すると口腔機能のみならず審美性にも大きな影響を及ぼす。
近年では、抗がん剤と放射線照射により癌を縮小あるいは消失させて口腔の機能
温存を期待する放射線化学療法（CCRT）を併用する症例が増加しており、シスプ
ラチンはその中心的薬剤の一つであるが、シスプラチンに対して抵抗性を示す癌
の存在が化学療法の障害となっている。

シスプラチンを始めとした化学療法において、不必要な治療や予期せぬ副作用
を避けるためにも、抗癌剤に対する感受性を予測できるマーカーの同定は大きな
意義を持つ。本研究は腫瘍が本来もっている内因性耐性遺伝子候補の中からオス
テオポンチンに着目し、実際の口腔扁平上皮癌患者の検体から抽出した mRNA を
用いて Real-time RT-PCR 法によりオステオポンチンの発現を定量的に解析し、
臨床的背景因子と比較検討するとともに、口腔癌培養細胞株にオステオポンチンを
遺伝子導入しシスプラチンに対する耐性メカニズムの解析を行った。

オステオポンチン mRNA の発現と背景因子との関連について比較検討したと
ころ、年齢、部位、ステージ、大きさ、リンパ節転移との間に有意な関連性はみら
れなかったが、オステオポンチン高発現群では低発現群に比べ有意に CCRT が奏

効しないことが明らかとなった。さらに、原発巣制御期間はオステオポンチン mRNA 高発現群では低発現群に比べ有意に短縮した。

口腔扁平上皮癌細胞株 HSC-3 細胞にオステオポンチン発現プラスミドを遺伝子導入しシスプラチン処理による PARP の活性化と AKT のリン酸化の関連性について検討したところ、オステオポンチン導入細胞ではコントロール細胞に比べて活性型 PARP の発現抑制と AKT リン酸化の維持がみられた。

以上の所見は、オステオポンチンはシスプラチンによる口腔癌細胞のアポトーシス誘導を抑制し、オステオポンチン発現検索がシスプラチンに対する抵抗性の予測因子となる可能性があると考えられた。

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) 内因性耐性遺伝子はオステオポンチンの他にどのようなものがあるのか。
- 2) 口腔癌以外のがんでオステオポンチンの発現が予後との関連性について検索しているものはあるか。
- 3) 放射線化学療法（CCRT）を行う前の腫瘍でオステオポンチン mRNA 量を測定しているが、CCRT 後の腫瘍での発現はどうか。
- 4) CCRT 著効例で再発したものはどのような症例なのか。
- 5) 動注療法と静注療法での差がみられなかったのはどうしてか。
- 6) 中咽頭癌は全て著効例だが、特に動注症例ではどの血管に注入しているのか。
- 7) オステオポンチン強制発現系でアポトーシスに関する遺伝子発言を検索しているが、ノックダウン系ではどうか。
- 8) 培養系実験で用いた細胞は何か。

いずれの質問に対しても、論文申請者から明快な回答が得られ、さらに将来の臨床応用についての方向性についても具体的な回答が得られた。本研究はオステオポンチンを高発現する口腔癌ではシスプラチンに対する抵抗性があり、口腔癌の診療において有用なマーカーであることを明らかにした点が高く評価された。さらに関連する生物学的領域の発展にも寄与するところ大であり、博士（歯学）の学位授与に値するものと認められた。