

最 終 試 験 の 結 果 の 要 旨

神奈川県立歯科大学 附属病院口腔外科 近 藤 忠 稚 に

対する最終試験は、主査 高垣 裕子 教授、副査 吉田 和市 教授、
副査 槻木 恵一 教授により、主論文ならびに関連事項につき口頭試問を
もって行われた。

また、外国語の試験は、主査 高垣 裕子 教授によって、英語の文献読解力に
ついて口頭試問により行われた。

その結果、合格と認めた。

主 査 教 授 高 垣 裕 子

副 査 教 授 吉 田 和 市

副 査 教 授 槻 木 恵 一

論 文 審 査 要 旨

Methylation of the CXCL14 promoter region affects the anti-tumor activity of
cetuximab in head and neck squamous cell carcinoma

神奈川歯科大学附属病院 口腔外科

医員 近藤 忠稚

(指 導： 久保田 英朗 教授)

主 査 教 授 高垣 裕子

副 査 教 授 吉田 和市

副 査 教 授 槻木 恵一

論文審査要旨

本論文は、頭頸部癌における抗腫瘍性ケモカイン CXCL14 の発現消失の原因として、プロモーター領域のメチル化について究明し、脱メチル化剤である DAC とセツキシマブの併用による抗腫瘍効果を検討したものである。

手法としては CXCL14 を発現している HSC-3 細胞株、発現していない YCU-H891 細胞株について K-ras のコドン 12, 13 のミューテーションをダイレクトシーケンスにて確認し、CXCL14 のプロモーター領域のメチル化の有無については、DAC 添加による CXCL14 の mRNA 発現回復や、メチレーション特異的 PCR 法 (MSP) そしてパイロシーケンス法を用いて検討した。それぞれの癌細胞株をヌードマウスの背部皮下に移植後、セツキシマブと DAC を腹腔投与し、脱メチル化の抗腫瘍効果を判定した。

その結果、HSC-3 細胞株と YCU-H891 細胞株において K-ras のコドン 12, 13 にミューテーションは確認されなかった。DAC は YCU-H891 の CXCL14 の mRNA の発現を回復させた。また、CXCL14 のプロモーターは、HSC-3 細胞ではメチル化していなかったが YCU-H891 ではメチル化していた。In vitro の実験でセツキシマブ添加により HSC-3 細胞は CXCL14 の発現が上昇したが、YCU-H891 において CXCL14 の発現は確認されなかった。In vivo の実験でセツキシマブは HSC-3 に対し著しい抗腫瘍効果を示した。一方、YCU-H891 に対して、セツキシマブは単剤で使用すると抗腫瘍効果を示さないが、DAC と併用することで著しい抗腫瘍効果を発揮した。

結論として、CXCL14 のプロモーターがメチル化している腫瘍では、セツキシマブと DAC の併用療法が有用であり、CXCL14 のプロモーター領域のメチル化の有無がセツキシマブ投与前の効果判定マーカーになる可能性が示唆された。

以上の内容は科学的に新たな知見を与えるばかりでなく、頭頸部癌における臨床応用も期待される優れた研究であり、本審査委員会は申請者が博士 (歯学) の学位に十分値するものと認めた。