

最 終 試 験 の 結 果 の 要 旨

神奈川歯科大学大学院歯学研究科 抗加齢歯科医学講座 本橋一彦 に
対する最終試験は、主査 槻木恵一 教授、副査 櫻井 孝 教授、
副査 松尾雅斗 准教授により、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。

その結果、合格と認めた。

主 査 教 授 槻 木 恵 一

副 査 教 授 櫻 井 孝

副 査 准 教 授 松 尾 雅 斗

論 文 審 査 要 旨

Fasudil, a Rho Kinase Inhibitor, Suppresses Tumor
Growth by Inducing CXCL14/BRAK in Head and Neck
Squamous Cell Carcinoma

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

抗加齢歯科医学講座 本橋一彦

(指 導：吉野 文彦 准教授)

主 査 教 授 槻木 恵一

副 査 教 授 櫻井 孝

副査准教授 松尾 雅斗

論文審査要旨

ケモカイン CXCL14/BRAK（以下、BRAK）が、線維肉腫培養細胞において、細胞内物質輸送に関与する RhoA-ROCK 経路の恒常的活性化が BRAK の分泌阻害を誘導することを明らかにし、その阻害剤である Fasudil の投与により BRAK の発現が回復し抗腫瘍効果を示すことを先行研究で示した。本研究では、口腔に最も多い扁平上皮癌を対象として、Fasudil が抗腫瘍効果を示すか検討した研究であり、口腔腫瘍治療に結びつく基礎的な研究テーマであり意義ある内容を含んでいる。

方法は、扁平上皮癌細胞株 HSC-3 を用いて、ヌードマウスに移植後、Fasudil を投与し、腫瘍量を計測し比較している。投与量は、ヒトへの適応量を考慮しており適切であることを確認した。また、BRAK の細胞外分泌量の測定は ELISA、遺伝子発現は real-time PCR で検討している。さらに、siRNA で RhoA-ROCK 経路の抑制実験を行い、BRAK の発現への影響を検討し、Fasudil が影響するか検討している。以上の方法論は適切であり統計解析にも問題はなかった。

ヌードマウス移植後 9 日間以降に有意差をもって腫瘍抑制が示されている。また、培養細胞を用いて、BRAK の外分泌量および遺伝子発現量を計測すると Fasudil の添加濃度依存的に増加することが明らかにされている。さらに、siRNA による抑制実験では、RhoA-ROCK 経路の抑制により BRAK の発現が増加した。これらの結果は、HSC-3 では、Fasudil の投与により抗腫瘍抑制効果があることを明瞭に示している。

近年、分子標的治療が注目されており腫瘍治療の新しい戦略として多くの研究が行われ、抗癌剤のように副作用の発現が少なく、確実な効果を求める治療法として、分子標的治療の研究の進展は非常に重要である。特に口腔癌の治療は手術療法が第一選択となるが、審美性の問題から術前療法により手術範囲の縮小が期待されておることからも、口腔癌治療の進展が望まれており、本研究の成果が将来の口腔癌治療に有益である点を高く評価した。また、本審査委員会では、Fasudil の腫瘍抑制効果に関するメカニズムに関してなどの質問をした。Fasudil の効果に関しては、BRAK の血管新生抑制効果が腫瘍抑制を引き起こしているとの回答を得た。本研究ではその点の直接的な証拠を示していないが、これまでの BRAK に関する研究成果からは矛盾のない回答であると判断した。さらに多発性骨髄腫では、抗癌剤に対する悪性腫瘍細胞の耐性獲得を阻害し、腫瘍細胞を効率的に死滅させる効果を有するという知見もあることから、今後他の悪性腫瘍に対しても有力な薬剤の一つであることが説明された。本研究では Fasudil という既に市販されており広く血管攣縮治療薬として抗癌剤よりも副作用が少ない薬剤に注目し、今後の口腔癌治療の進展に有益な研究成果であることが確認された。以上より、本審査委員会は、博士（歯学）の学位に値するものと判断した。

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。