

甲 第 号

三上 慎司 学位請求論文

## 審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

## 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	甲 第 号	氏 名	三上 慎司
論文審査担当者	委員長	教授 桐田 忠昭	
	委員	教授 矢野 寿一	
	委員	教授 北原 紘	
	(指導教員)		

### 主論文

Effect of resveratrol on cancer progression through the *REG III* expression pathway in head and neck cancer cells

(頭頸部癌細胞におけるレスベラトロールの *REG III* 発現誘導効果と癌の進展抑制・治療向上効果)

Shinji Mikami, Ichiro Ota, Takashi Masui, Asako Itaya-Hironaka, Ryogo Shobatake, Hideyuki Okamoto, Shin Takasawa, Tadashi Kitahara

International Journal of Oncology 49 巻, 1553 - 1560 頁  
2016 年 10 月 発行 (Epub 2016 Aug 19)

## 論文審査の要旨

*REG* 遺伝子は膵β細胞の再生増殖に関わる遺伝子として1988年に発見され、臓器の損傷・炎症・再生増殖に関与することが解明されている。本研究者らの先行研究では、*REG III* 遺伝子の発現のある患者は発現のない患者に比べ、化学放射線療法の感受性が高く、予後が良好であることを見出している。

今回、さらに *REG III* 遺伝子の発現誘導物質の検索を行った。*REG III* 遺伝子プロモーターをルシフェラーゼ遺伝子上流の挿入したプラスミドを導入した頭頸部癌細胞を用いて、ルシフェラーゼ活性を指標に *REG III* 遺伝子の発現誘導物質をスクリーニングした。スクリーニングで絞られた候補物質において real-time RT-PCR 法を用いて *REG III* の mRNA の発現を検討した。その結果、ポリフェノール的一种であるレスベラトロールが、有意に *REG III* 遺伝子のプロモーター活性ならびに mRNA レベルを有意に上昇させることを見出した。次に、頭頸部癌細胞株にレスベラトロールを添加して、癌の予後改善効果として増殖能、浸潤能、放射線・化学療法に対する感受性について検討した。その結果、レスベラトロールによって増殖能・浸潤能が抑制され、放射線・化学療法に対する感受性の増感作用が認められることが明らかとなった。

このことから、頭頸部癌細胞において、レスベラトロールが *REG III* 発現を誘導して癌の進展抑制・治療効果向上をもたらす可能性が示唆され、今後レスベラトロールが頭頸部癌治療の一助となる可能性があると考えられた。

本研究は、臨床応用に向けて非常に期待できる研究成果であり、学位授与に値するものであると考える。

## 参 考 論 文

1. Snail-induced EMT promotes cancer stem cell-like properties in head and neck cancer cells.  
Ichiro Ota, Takashi Masui, Miyako Kurihara, Jong-In Yook, Shinji Mikami, Takahiro Kimura, Keiji Shimada, Noboru Konishi, Katsunari Yane, Toshiaki Yamanaka, Tadashi Kitahara.  
Oncology Reports, 35:261-266, 2016
2. Cytopathological features of mammary analogue secretory carcinoma--review of literature.  
Maiko Takeda, Takahiko Kasai, Kohei Morita, Mao Takeuchi, Takeshi Nishikawa, Akinori Yamashita, Shinji Mikami, Hiroshi Hosoi, Chiho Ohbayashi.  
Diagnostic Cytopathology, 43:131-137, 2015
3. 小児の耳下腺に発生した Castleman 病例  
三上慎司、尾崎大輔、岡本英之、山中敏彰、細井裕司  
耳鼻咽喉科臨床, 107:623-629, 2014
4. Snail-induced epithelial-mesenchymal transition promotes cancer stem cell-like phenotype in head and neck cancer cells.  
Takashi Masui, Ichiro Ota, Jong-In Yook, Shinji Mikami, Katsunari Yane,  
Toshiaki Yamanaka, Hiroshi Hosoi.  
International Journal of Oncology, 44:693-699, 2014
5. 当科における陰圧閉鎖療法の使用経験  
三上慎司、岡本英之、西川大祐、太田一郎、榊井貴史、山中敏彰、細井裕司  
頭頸部外科 23:435-443, 2013
6. Expression of *REG III* and prognosis in head and neck cancer.  
Takashi Masui, Ichiro Ota, Asako Itaya-Hironaka, Maiko Takeda, Takahiko Kasai, Akiyo Yamauchi, Sumiyo Sakuramoto-Tsuchida, Shinji Mikami, Katsunari Yane, Shin Takasawa, Hiroshi Hosoi.  
Oncology Reports, 30:573-578, 2013
7. 頭頸部再建におけるオトガイ下皮弁の有用性  
川北大介、花井信広、寺田聡広、小澤泰次郎、平川仁、丸尾貴志、三上慎司、  
鈴木淳志、宮崎拓也、村上信五、長谷川泰久  
頭頸部外科 22:215-220, 2012
8. Follow-up after intraoperative sentinel node biopsy of N0 neck oral cancer patients.

Akihiro Terada, Yasuhisa Hasegawa, Yasushi Yatabe, Nobuhiro Hanai, Taijiro Ozawa, Hitoshi Hirakawa, Takashi Maruo, Daisuke Kawakita, Shinji Mikami, Atsushi Suzuki, Takuya Miyazaki, Tsutomu Nakashima.

European Archives of Oto-Rhino-Laryngology, 268:429-435, 2011

9. 当院における遊離皮弁を用いた頭頸部再建の術後安静度に関する検討  
神山圭史、兵藤伊久夫、長谷川泰久、寺田聡広、花井信広、小澤泰次郎、平川仁、川北大介、丸尾貴志、三上慎司、亀井讓  
日本マイクロサージャリー学会会誌, 23:336-340, 2010
10. 頭頸部白板症の臨床的検討  
三上慎司、上條朋之、小泉敏三、福田多介彦、家根旦有、細井裕司  
耳鼻咽喉科臨床, 101:147-151, 2008
11. Gender Identity Disorder 症例に対する Pitch Elevation Surgery 甲状軟骨形成術 4 型の有用性  
中村一博、一色信彦、讃岐徹治、三上慎司  
日本気管食道科学会, 58:310-319, 2007

以上、主論文に報告された研究成績は、参考論文とともに耳鼻咽喉・頭頸部外科学の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 30 年 3 月 6 日

学位審査委員長

口腔・顎顔面機能制御医学

教授 桐田 忠昭

学位審査委員

微生物学

教授 矢野 寿一

学位審査委員(指導教員)

耳鼻咽喉・頭頸部機能制御医学

教授 北原 紘