

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 653 号	学位申請者	東 翔太郎	
審査委員	主査	杉浦 剛	学位	博士(歯学)
	副査	松口 徹也	副査	笹平 智則
	副査	野添 悦郎	副査	犬童 寛子

主査および副査の5名は、令和4年2月9日、学位申請者 東 翔太郎 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問1) 過去の研究でムチンの発現が予後予測に有用とのことだが、今回はムチンとの関係は調べていないのか。

(回答) PEP19やHER2についての評価を主眼においていたため、ムチンとの評価は行っていない。

質問2) PEP19、EGFR、HER2発現の判断基準はどのように決めたか。

(回答) PEP19は他の症例でも報告がないため独自に基準を設定し、EGFRとHER2は過去の報告に従った。

質問3) PEP19は細胞質と核で発現するが、症例によってどちらか一方が発現しやすい等の傾向はあったか。

(回答) 多くの症例で細胞質と核の両方に発現を認めており、特に傾向は認めなかった。

質問4) PEP19の免疫染色を唾液腺の正常細胞で行うと発現はあるか。

(回答) 発現する可能性は考えられる。

質問5) 唾液腺癌においてPEP19は筋上皮細胞に発現するか。

(回答) 細胞の種類による発現は確認していないため、調査をする必要がある。粘表皮癌は基本的に筋上皮細胞を認めないため、今回の症例では発現はないと考えられる。

質問6) 乳癌と唾液腺癌でのPEP19の発現率に差はあるか。

(回答) 過去の乳癌での報告と本研究の発現率に大きな差はなかった。

質問7) 乳癌や唾液腺癌はそれぞれ複数の組織型があるが、PEP19の発現で分布に差があるか。

(回答) 粘表皮癌以外の組織型で検討する必要があるが、分布に違いがある可能性は考えられる。

質問8) 乳癌以外でPEP19が発現する疾患はあるか。

(回答) 自身の過去の研究で口腔扁平上皮癌において発現が認められており、他の報告では子宮筋腫で認められている。

質問9) 粘表皮癌は扁平上皮癌と腺様嚢胞癌のどちらの性格が強いと思うか。

(回答) 高悪性度の症例ほど嚢胞成分が減少しsolidになるため、SCC寄りになると考える。

質問10) 他部位でのSCCで今回の研究と同様の報告はあるか。

(回答) 他の報告の有無を調べたが、確認できる限りはない。

質問11) EGFRとHER2の発現基準を2+以上で陽性としているが、3+のみを陽性とする結果が変わるか。

(回答) 今回の症例は3+がほとんどで2+は2例程度だったため、大きな変化はないと考える。

質問12) 粘表皮癌で特異的な遺伝子があると思うが、それについては調査を行ったか。

(回答) 今回の研究では遺伝子については検討は行っていない。

質問13) 乳癌ではホルモン療法が確立されているが、ホルモンの発現については調べたか。

(回答) ホルモンについても発現を調査したが、今回の症例では有意義な結果が得られなかった。

最終試験の結果の要旨

質問 14) ホルモン受容体についても検討を行ったとのことだが、発現はどの程度認められたのか。

(回答) ホルモン受容体の発現は認めたが割合は少なかった。

質問 15) 腫瘍断端陽性の分類を 1mm 未満も含めていたが、何か基準があるのか。

(回答) 唾液腺癌での報告は確認できなかったが、過去に OSCC で切除断端の評価を行った研究があり、それによると 1mm 未満の場合も断端陽性としていたため、今回はそれに従った。

質問 16) 断端陽性の場合 CRT を行っている可能性があるが、それは予後に影響するか。

(回答) CRT が予後に影響を与えた可能性は考えられる。

質問 17) 大唾液腺の中で、部位によって悪性度等に違いはあったか。

(回答) 今回は耳下腺症例が大半で顎下腺や舌下腺の症例が 3-4 例ずつと少なかったため、部位ごとの悪性度等の違いについてはなんとも言えないが、割合として耳下腺は少なかった。

質問 18) 大唾液腺と小唾液腺で PEP19 の発現が有意に差がついているが、何が理由として考えられるか。

(回答) 小唾液腺癌のほうが予後が悪いと言われており、それと今回の PEP19 発現の結果を鑑みると、小唾液腺より予後が良好な大唾液腺症例で有意に発現しているのは順当な結果と思われる。

質問 19) HER2 のコンパニオン診断が承認されているが、ハーセプチンの奏効率はどの程度か。

(回答) 報告によって差はあるが、ハーセプチンの奏効率は 4 割程度だった。

質問 20) EGFR は統計的に有意差がなかったが、粘表皮癌でセツキシマブは奏功するか。

(回答) 奏効率は確認する必要があるが、他の文献では単独で PR 程度奏功している報告がある。

質問 21) PEP19 の発現が想定とは逆の結果となった意義や理由は何か考えられるか。

(回答) 今後の検討が必要ではあるが、OSCC でも同様に逆の結果が出ており何らかの関係性はあるかもしれない。

質問 22) HER2 が PEP19 の negative regulator となっているようにも考えられるが、その点はどうか。

(回答) 今回は組み合わせで評価をしているのみであるため、正確な機序は不明である。

質問 23) 多変量解析において、単変量解析で有意差を認めなかったものもすべて含めて解析しているが、その理由は何か。

(回答) 当初は単変量解析で有意差が出たものを交絡因子としたり、ステップワイズ法等いくつかの方法で行ったが、いずれも良好な結果が得られなかったため、最終的に現在の方法で解析を行った。

質問 24) 多変量解析で嚢胞形成の割合が多い程予後が悪いという結果になっているが、これはどう考えるか。

(回答) この結果が出た理由は不明であり、今後の検討課題である。

質問 25) DSS, DFS をアウトカムにする場合、同じ治療法でないと結果に差が出ると思うが、どのようなコンセプトで研究を行ったか。また、術前療法を行った症例はあるか。

(回答) 治療法で症例の分別は行っていないため、化学療法群や手術単独群等、症例を分けて行うことは今後の課題となる。本研究の全症例で術前療法は行っていない。

質問 26) 本研究の結果から、PEP19 や HER2 以外に何が生存に大きく関与していると考えるか。

(回答) 統計学的な結果を考慮すると、腫瘍悪性度や stage が大きな要因であると考えられる。

質問 27) PEP19 を標的とした治療法は将来的に考えられるか。

(回答) 今回は PEP19 の発現が有意に予後良好との結果だったためさらなる検討が必要だが、分子標的薬を使用した治療法の開発は考えられる。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(歯学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。