

【別紙 2】

審査の結果の要旨

氏名 小村 豪

本研究は下咽頭癌手術例においてさらなる成績向上には遠隔転移出現率の改善が重要と考えられるため、様々なシグナル経路を通じて癌細胞の増殖・浸潤・転移に関与する Focal Adhesion Kinase (FAK) 発現と予後との相関、ならびに FAK と *TP53* 変異及び *PIK3CA* 変異・増幅との相関性、さらに下咽頭癌の発癌原因を探るために HPV 感染及び ALDH2 多型について検討したものであり、以下の結果を得ている。

1. FAK 免疫染色の結果、FAK 陽性例では陰性例と比較して有意に病理学的リンパ節個数が多く、予後不良で、高率に遠隔転移が出現していた。次に FAK 発現の有無、既存の術後予後不良因子とされる切除断端と節外浸潤の有無、及び病理学的 T 分類について多変量解析を行い、FAK 陽性及び節外浸潤が独立した予後不良因子であることが示された。
2. p16 免疫染色の結果、5%で陽性と判定された。p16 陽性例全てで ISH-HPV 陰性と判定された。従って、全例が HPV 非関連癌であることが示された。
3. ALDH2 多型を検索したところ、ALDH2*1/*1 症例は 42%、ALDH2*1/*2 症例は 58%であり、日本人健常者コホートと比較して ALDH2*1/*2 の割合が高率であった。また、ALDH2*1/*2 症例は有意に少ない飲酒量で下咽頭癌を発症していた。以上より下咽頭癌の発症には飲酒と ALDH2 多型が深く関与していることが示された。
4. TP53 遺伝子の変異を検索したところ、変異様式の頻度は、野生型が 32%、ミスセンス変異が 42%、ナンセンス変異が 16%、スプライシング異常が 7%、フレームシフト変異が 3%であり、68%で何らかの変異をきたしていた。また、TP53 変異と p53 タンパク発現の関連性について検討すると、p53 陽性率は野生型が 28%、ミスセンス変異が 63%、Truncated 変異が 0%であり、有意差を認めた。次に TP53 変異と予後について検討を行ったところ、3 年疾患特異的生存率はそれぞれ野生型/ミスセンス変異/Truncated 変異症例が 94%/58%/42%であった。TP53 変異症例は野生型 TP53 症例と比較し、有意に予後不良、かつ Truncated 変異症例は野生型+ミスセンス変異症例と比較し、有意に予後不良であることが示された。
5. FAK 発現と TP53 変異の相関性は認めなかったが、多変量解析にて TP53 変異と FAK 陽性は独立した予後不良因子であることが示された。
6. PIK3CA 遺伝子の変異・増幅検索を行い、16%で変異を 33%で増幅を認めた。PIK3CA 変異・増幅には予後との関連は見られず、FAK 発現と PIK3CA 変異・増幅の間にも相関性を認めなかつ

た。

以上、本論文は下咽頭癌手術症例における FAK 発現の臨床的意義を明らかにし、かつ頭頸部癌のうち下咽頭癌単独における予後因子としての *TP53* 変異の意義について明らかにした。本研究はこれまで未知に等しかった下咽頭癌の予後ならびに遠隔転移の予測に多大に貢献すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。