

## 論文審査の結果の要旨

報 告 番 号	甲 第 1164 号	氏 名	吉 村 伸 彦
論文審査担当者	主 査            小 泉 知 展 副 査            宇 佐 美 真 一・中 山 淳		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>口腔扁平上皮癌 (OSCC) は口腔内で最も発生頻度の高い悪性腫瘍である。切除手術において安全域 5mm 未満の場合明らかに再発率が高いという報告あることから、適切な安全域の設定は重要な予後因子の一つである。ヨード生体染色は OSCC と正常粘膜を明瞭に染め分けることが出来るため OSCC 切除時に広く用いられている。ヨード染色のメカニズムに口腔粘膜上皮細胞内のグリコーゲンが深く関わっている。これまでにヨード不染域における、glucose transporter 1 の活性化によるグルコースの取り込みの増加と、グリコーゲン分解を促進するグリコーゲンホスホリラーゼの活性化が生じていることを見いだした。今回、グリコーゲンの代謝に関連する Glucose-1 phosphate (G1P) および glucose 6-phosphate (G6 P) の代謝、すなわち Glucokinase (GK)、Glucose 6-phosphatase (G6Pase)、Phosphoglucomutase3 (PGM3) の活性化について検討を行った。併せて、OSCC 細胞におけるグリコーゲンおよび糖代謝を明らかにするために、メタボローム解析を用いて代謝を検討した。</p> <p>対象および方法は、当科で加療した OSCC 22 例において、免疫組織化学的染色にて GK、PGM3、G6 Pase の発現を同一症例における病変部 (OSCC/異型性上皮) と正常粘膜と比較検討した。口腔粘膜上皮は表層、傍基底層、基底層の 3 層に分け、両者の細胞数を計測し陽性細胞数を比較した。加えて、その 22 例からランダムに 10 例を選択し capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry: CE-TOFMS を用い代謝産物の解析を行い、同一患者における病変部と正常粘膜における発現量を比較検討した。</p> <p>その結果、吉村は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. GK の活性は正常粘膜および病変部両者で高く、両者でグルコース分解は進んでいると考えられた。</li> <li>2. G6P の活性は、病変部で正常粘膜より有意に高く、病変部で細胞内グリコーゲンの蓄積が進んでいると考えられた。</li> <li>3. メタボローム解析の結果では、解糖系において病変部では解糖系の中間代謝産物は検出されないにも関わらず、最終産物の乳酸は正常上皮より多く検出されていた。</li> <li>4. ペントースリン酸経路において、病変部は正常上皮に比べ代謝産物が多い傾向を認め、最終産物である Guanine が病変部で有意に多くなっていた。</li> <li>5. 病変部でグルタミンの量が有意に増加しており、TCA 回路の代謝産物も病変部は正常粘膜よりも多い傾向を認めた。</li> </ol> <p>これらの結果により、異型上皮・OSCC 部では、細胞外からのグルコースの取り込み亢進、細胞内グリコーゲンの分解亢進、G6Pase の活性化により細胞内グリコーゲンの蓄積がみられ、そのグリコーゲンは、解糖系ではなくペントースリン酸経路にて利用されていることが示唆された。また、病変部では Glutaminolysis が亢進しており、アミノ酸の供給源となっていると共に、解糖系亢進により増加していると考えられていた乳酸の産生に関与していると考えられた。よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			