

審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 中 尾 一 成

本研究は、上咽頭癌におけるきわめて重要な発癌因子である Epstein-Barr Virus (EBV) の果たす役割について解明することを目的に、Epstein-Barr Virus encoded small RNA-1 (EBER-1) を標的とした In situ Hybridization 法の有用性について検証し、臨床的解析を通じて上咽頭癌における EBER-1 の意義につき考察したものである。また同時に上記の結果を応用して、いわゆるオカルト癌における EBER-1 の意義についても検証している。本研究にて下記のような結果が得られている。

1. 上咽頭癌原発巣に対する EBER-1 の検出においては、対象の 70%が陽性を示した。一方、上咽頭癌転移リンパ節に対する EBER-1 の検出においては、対象の半数が陽性を示し、陽性例はすべて WHO typeⅢであった。転移リンパ節における EBER-1 検出の結果はすべて相当する原発巣からの結果と一致した。上咽頭癌における EBV の証明において In situ Hybridization 法による EBER-1 の検出は優れた感受性を有する検査法であり、原発巣・転移リンパ節のいずれに対しても EBV の検出が可能であった。組織別の検討では、WHO typeⅢは EBV との関連がより密接であり、一方 WHO type I は関連が希薄であった。
2. p53 に対する免疫組織染色を同時に施行し、上咽頭癌の原発巣および転移リンパ節、原発不明扁平上皮癌転移リンパ節、対照症例とも高率に陽性例を認めたが、上咽頭癌における p53 陽性例は EBER-1 陽性例と有意な相関を認めなかった。EBER-1 と p53 の発現については独立してそれぞれ多段階発癌の異なる step に関与しているものと考えられた。

3. 原発不明癌頸部リンパ節転移例に対する EBER-1 の検出においては、対象症例 12 例中、1 例が EBER-1 陽性を示した。今後、EBER-1 の検出が原発不明癌頸部リンパ節転移症例における原発巣検索の一助となりうることが示唆された。
4. 臨床的解析において EBER-1 の信号は上咽頭癌の予後と有意に相関することが示された。WHO type I - II の組織型においても EBER-1 陽性例の予後が有意に良好であることから、予後を規定する因子として、組織型よりもむしろ EBV 関連であるか否かが重要と考えられた。
5. 本研究で示された EBER-1 陽性例の疾患特異的生存率は endemic area から報告される上咽頭癌全体の生存率に類したものであったのに対し、EBER-1 陰性例の生存率はむしろ本邦における中咽頭癌や下咽頭癌のそれに近い数字であった。本研究の結果と、国内外の上咽頭癌に関する論文の内容を勘案するに、Endemic area と non-endemic area における上咽頭癌については同一の視点で論ずるべきではなく、我々、non-endemic area に属する者にとっては、むしろ endemic area からの報告では無視されていると思われる EBER-1 陰性の上咽頭癌について治療戦略を構築してゆくことがより重要と考えられた。

以上、本研究は転移リンパ節からの EBV の証明について検討し、これを原発不明癌の診断に役立てるというユニークな視点を有している。また本論文は地域差や人種差など上咽頭癌における大きな未解決点に重要な示唆を与えるものであり、また EBER-1 の臨床的意義について明確に言及した初めての論文である。以上の点から本研究は、今後の上咽頭癌の治療や研究に重要な貢献をなすものと考えられ、学位の授与に値するものと判断される。