

論文内容要旨

論文題目

口腔癌・口腔前癌病変患者の唾液中代謝物によるスクリーニングに関する研究

責任講座： 歯科口腔・形成外科学講座
氏名：北島 健一郎

【内容要旨】(1,200字以内)

【緒言】口腔癌は口腔に発生する癌の総称であり、日本での死亡率は年々増加傾向にある。早期の口腔癌の5年生存率は90%程度と高いため、口腔癌の死亡率減少には早期発見が極めて重要である。また、口腔前癌病変は0.13%~34%で癌化する報告があり、口腔癌を切除するよりも少ない安全域で切除することができることから、口腔癌だけでなく口腔前癌病変についても早期発見が重要である。しかし、現在の口腔癌・口腔前癌病変のスクリーニング法には精度、簡便性、効率性という点で優れた方法がない。このような背景の中、簡便なスクリーニング方法の確立のために、生体材料の一つである唾液が注目を浴びている。唾液は、簡便かつ非侵襲的に採取することができる生体材料であり、近年代謝物を一斉定量する技術が開発されたことから、唾液中の代謝物により疾患をスクリーニングする研究が急増している。そこで本研究では、口腔癌と口腔前癌病変の唾液中代謝物を網羅的に測定することで、口腔癌・口腔前癌病変のスクリーニングバイオマーカーを同定することを目的とした。

【方法】対象は口腔癌患者群56名、口腔前癌病変患者群29名、歯周病の定期健診で通院している、癌などの大きな既往がない患者30名を健常者群として設定した。対象者に食後2時間以上の安静時唾液の採取を行い、キャピラリー電気泳動・質量分析装置(CE-MS)を用いて、唾液中に含まれる代謝物濃度を網羅的に測定した。測定結果から各群において30%以上の対象者から検出された代謝物のみを解析対象とした。口腔癌患者群・口腔前癌病変患者群・健常者群の唾液中代謝物濃度について、Kruskal-Wallis検定を行い、統計学的な有意差を認めた代謝物をSteel-Dwass法で多重比較した。口腔癌患者群および口腔前癌病変患者群のそれぞれの群において、健常者群よりも統計学的に有意な高値を示した代謝物のうち、共通の代謝物を候補代謝物とした。候補代謝物を用いて口腔癌患者および口腔前癌病変患者を健常者群から判別するROC(Receiver Operating Characteristic)曲線を作成し、ROC曲線下面積(AUC)を算出した。さらに複数の候補代謝物を用いた多重ロジスティック回帰モデルを作成し、最も高いAUCを持つ代謝物の組み合わせも検討した。

【結果】対象となった115名の唾液試料をCE-MSで測定した結果、検出された代謝物は99個であり、そのうち68個を解析対象とした。解析対象の代謝物において口腔癌患者群・口腔前癌病変患者群・健常者群の3群間で濃度に統計学的有意差を認めた物質は22個であった。その中で候補代謝物として同定された物質は4個であり、それぞれのAUCはカルニチン0.825、ヒドロキシリシン0.736、メチオニン0.695、ロイシン0.693であった。候補代謝物を用いて多重ロジスティック回帰モデルを作成し、検討した結果、カルニチンとヒドロキシリシンの組み合わせでAUC0.875であった。

【結語】本研究で同定した候補代謝物は口腔癌・口腔前癌病変のスクリーニングバイオマーカーとして有用であると考えられた。

平成31年 1月 15日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：北畠 健一郎

論文題目：口腔癌・口腔前癌病変患者の唾液中代謝物によるスクリーニングに関する研究

審査委員：主審査委員 北中 千史

副審査委員 鈴木 民夫

副審査委員 貞弘 光章



審査終了日： 平成31年 1月 10日

【 論文審査結果要旨 】

口腔がんは近年死亡率が増加傾向にあるが、早期例は予後良好であることから、口腔がん早期発見の促進は死亡率増加傾向に歯止めをかけ減少へと導くための有効なアプローチになるものと期待される。しかしながら歯科口腔外科医による視診に依存した現状のスクリーニング法には効率性、汎用性の点で大きな課題があり、限界がある。そこで申請者は唾液中のアミノ酸やアミンを中心とする代謝物の網羅的測定を行うことで前がん病変を含めた口腔がんの検出に有用なバイオマーカーの同定を試み、もって簡便・効率的で汎用性のある新たなスクリーニング法の確立に資することを目的として本研究を行った。

具体的には口腔がん患者 56 名、口腔前がん病変患者 29 名、健常者（歯周病の定期検診で通院中の患者）30 名を対象として安静時唾液を採取、キャピラリー電気泳動質量分析により唾液中の代謝物濃度を網羅的に測定し、健常者と比較して口腔がん、口腔前がん病変患者で有意に高値を示す代謝物を探索した。さらにこのようにして同定された候補物質の中から口腔がん、口腔前がん病変検出に有用と考えられるバイオマーカーの絞り込みを試みた。その結果、

- 1) カルニチン、ヒドロキシリシン、メチオニン、ロイシンの4つが健常者群と比較して口腔がん、口腔前がん病変患者両群の唾液中で高値を示す代謝物として同定された。
- 2) さらにこれら候補代謝物を独立変数とし、ステップワイズ減少法による多重ロジスティック回帰モデル作成により検討を行った結果、カルニチン、ヒドロキシリシンが選択され、これら代謝物の組み合わせによるROC曲線のAUCは0.875となった。

これらの結果から、唾液中カルニチン及びヒドロキシリシンの測定によるスクリーニングが口腔がん、口腔前がん病変検出に有用である可能性が示唆された。

以上の本学位研究の成果は後方視的検討により得られたものであるが、前方視的検証によりその妥当性が確認されれば比較的簡便・効率的で高精度の口腔がん・前がん病変スクリーニング法開発に資する可能性がある点において潜在的に学位に値する価値があるものと考えられる。その一方で本学位論文では、検討対象とした代謝物・測定方法の選択に至るプロセスや、類似先行研究との比較検討・差別化（本研究の優位性についての説明）についての議論が十分でない点が審査において指摘された。そこで本審査委員会は、これらの指摘を踏まえて改訂を行った学位論文の提出を前提として、本研究が学位（医学）の授与に値するものと判定する。

(1, 200字以内)