

口腔扁平上皮癌における programmed cell death 1 シグナル関連分子の発現と機能に関する研究

丸瀬, 靖之

<https://doi.org/10.15017/1654799>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（歯学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

氏 名 : 丸瀬 靖之

論 文 名 : 口腔扁平上皮癌における programmed cell death 1 シグナル
関連分子の発現と機能に関する研究

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

一般に、癌細胞は宿主の免疫監視機構から巧妙に逃避し、体内で生存および増殖していると考えられている。近年、そのメカニズムの一つとして、癌細胞に発現している programmed cell death ligand 1 (PD-L1) が活性化T細胞の細胞膜上に発現する program cell death 1 (PD-1) を介し、T細胞の免疫応答を抑制することが明らかになってきた。しかしながら、逆にPD-1からのシグナルがPD-L1を介して癌細胞に与える影響や、口腔扁平上皮癌(OSCC)におけるPD-L1/PD-1の発現については不明である。本研究では、OSCCにおけるPD-L1/PD-1の発現と臨床病理学的所見との関連を検索するとともに、PD-1からのシグナルがOSCC細胞の増殖、遊走および浸潤へ与える影響を明らかにすることを目的とした。

1. OSCC 生検標本におけるPD-L1/PD-1の免疫組織化学的検討

OSCC患者97名より採取した生検組織を用いて、PD-L1とPD-1の発現を免疫組織化学的に解析した。PD-L1/PD-1の発現様式から、症例をA群:PD-L1/PD-1ともに陽性、B群:PD-L1/PD-1のどちらか一方のみが陽性、およびC群:PD-L1/PD-1ともに陰性、の3群に分け、臨床病理学的所見との関連について検討した。また、PD-L1/PD-1シグナルによるTリンパ球の免疫応答抑制を評価するために、リンパ球活性化抗原CD25陽性細胞率を算出した。さらに疾患特異的累積5年生存率を算出し、予後との関連について検討を行った。

全症例のうち、A群43名(44.3%)、B群36名(37.1%)およびC群18名(18.6%)であった。臨床病理学的所見との関連では、A群はC群と比較して、頸部リンパ節転移および遠隔転移の発生頻度が有意に高かった。CD25陽性細胞率は、BおよびC群と比較してA群で有意に低かった。疾患特異的5年累積生存率では、A群はC群と比較して有意に生存率が低く、予後不良であった。

2. recombinant human PD-1 protein (rhPD-1)添加がOSCC細胞に及ぼす影響に関する研究

5種類のOSCC細胞株(HSC-2、HSC-3、SAS、SQUU-A、SQUU-B)におけるPD-L1の発現を、RT-PCR法およびreal-time PCR法にて解析した。その結果、SASとHSC-3細胞で最も発現が強く、HSC-2細胞で最も発現が弱かった。次に、PD-1からのシグナルがOSCC細胞株の増殖、遊走および浸潤に与える影響を調べるために、rhPD-1を細胞培養液に添加しそれぞれ解析を行った。WST-8 assayでは、PD-L1の発現が強かったSASおよびHSC-3細胞において、rhPD-1添加により細胞増殖率が有意に高かった。また、PD-L1の発現が最も強かったSAS細胞を用いて、migration assay および invasion assay を行ったところ、rhPD-1添加群は非添加群と比較して、有意に遊走細胞数が多く、浸潤細胞の割合が高かった。

以上の結果より、PD-L1/PD-1経路はOSCCにおいて宿主の免疫監視機構からの逃避のみならず、腫瘍細胞の増殖、遊走および浸潤を亢進することにより癌の進展に寄与している可能性が示唆された。