

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			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	森 悦秀
	副 査	九州大学	教授	久木田 敏夫
	副 査	九州大学	教授	前田 英史

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

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。まず、SCC 生検標本における PD-L1/PD-1 の免疫組織化学的検討を行った。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。次に、recombinant human PD-1 protein (rhPD-1) 添加が OSCC 細胞に及ぼす影響を検討した。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。本研究では、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新知見として示され、博士 (歯学) の授与に値するものと判断された。