




学 位 論 文 内 容 の 要 旨

論文提出者	長縄 鋼亮		
論文審査委員	(主 査) 朝日大学歯学部教授	式守 道夫	印 
	(副 査) 朝日大学歯学部教授	近藤 信夫	印 
	(副 査) 朝日大学歯学部教授	村松 泰徳	印 
論文題目 微量末梢血を用いた口腔扁平上皮癌患者の全身免疫能評価			
<p>論文内容の要旨</p> <p>【目的】</p> <p>口腔扁平上皮癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) では、外科治療後に咀嚼、嚥下、発音などの口腔機能障害を伴う症例が多い。したがって、その悪性度の診断は予後の予測や、治療方針の決定に重要であるばかりでなく、治療後の quality of life に大きく関わる。その為、OSCC 症例におけるリンパ節転移予測などを含めたより正確な進行度診断が重要である。OSCC の進行度診断は原発巣および転移巣のコンピュータ断層撮影 (computed tomography, CT) 画像診断、核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging, MRI) 診断、超音波画像診断、細胞診断、生体組織診断 (生検) などによって得られる情報に基づいてなされる。また、血中腫瘍マーカーの検査は患者負担が少なく技術的にも容易であり、OSCC の経過追跡に有効である。しかしながら、既存の診断技術を駆使しても潜在的なリンパ節転移の診断などは困難なことが多い。一方、サイトカインは免疫系の活性化や抑制などに関わり、特に炎症性サイトカインの中には癌細胞の成長に関与するものがあり、T リンパ球はサイトカイン産生や癌細胞の障害 (排除) などにも関わる。既に胃癌、肝細胞癌、卵巣癌、子宮頸癌および前立腺癌などでは、患者末梢血中のサイトカイン濃度、生産能や、T リンパ球構成などが、癌の進行度や予後と相関していることが報告されているが、OSCC ではそうした検討は未だなされていない。</p> <p>本研究では OSCC 患者末梢血を用いてサイトカイン濃度、サイトカイン産生能、さらにリンパ球構成など患者の免疫能を調べ、進行度との関連を検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>2009 年から 2012 年までの 3 年間に朝日大学歯学部附属病院口腔外科、朝日大学歯学部附属村上記念病院歯科口腔外科および横浜市立大学附属病院歯科口腔外科を受診し、本研究への同意が得られた 72 人 (男性 44 人、女性 28 人) (32~92 歳、平均 65.6 歳) の未治療 OSCC 患者を対象とした。患者末梢血 (1cc 未満) を用い、1) 末梢血漿中のインターフェロン (IFN) -γ (抗腫瘍サイトカイン、Th1 サイトカイン) の濃度を enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法により、2) 末梢血の IFN-γ と IL-10 産生能をリポ多糖 (lipopolysaccharride, LPS) を用いた末梢血試験管内刺激培養を ELISA 法により調べた。</p>			

また、3)末梢血中Tリンパ球を Fluorescein isothiocyanate (FITC) 標識抗 CD57 抗体、phycoerythrin (PE) 標識抗 T 細胞受容体 (TCR) β 抗体、Peridinin chlorophyll-a protein cy-chrome (PerCP) -Cy5.5 標識抗 CD8 α 抗体と allophycocyanin (APC) 標識抗 CD4 抗体で多重染色し、フローサイトメーターで調べた。そして4)これらを全患者、年齢を限定した患者 (51 歳~80 歳) と原発部位を舌のみに限定した患者について、OSCC の進行度、腫瘍の大きさおよびリンパ節転移の程度との関連を検討した。

【結果】

- ① 末梢血漿中 IFN- γ (<9.4pg/ml) と IL-10 (<15.6pg/ml) は検出感度以下であった。
- ② 末梢血 IFN- γ 産生能は進行度 I から III へと有意に減弱し、進行度 III から IV へと増強していた。
- ③ 進行度 I から III への IFN- γ 産生能減弱は腫瘍の大きさの増大と関連していた。
- ④ 進行度 III から IV への IFN- γ 産生能増大はリンパ節転移と関連していた。
- ⑤ 末梢血 IL-10 産生能は進行度、腫瘍の大きさ、リンパ節転移いずれとも関連していなかった。
- ⑥ 末梢血中リンパ球の全 CD4⁺ T リンパ球 (helper T リンパ球、Th) 中における CD4⁺ CD57⁺ T リンパ球 (non-classical helper T リンパ球、N-Th) の比率 (N-Th/Th 比) は進行度に関連して増加していた。

【考察】

- ① リンパ節転移のない患者末梢血 IFN- γ 産生能は、腫瘍の成長に関連していたが、リンパ節転移陽性症例では末梢血 IFN- γ 産生能は増強していた。したがって、IFN- γ 産生能は、リンパ節転移の指標と成りうる。
- ② 末梢血中 N-Th / Th 比の増加は、腫瘍径成長に関連していた。したがって、N-Th / Th 比の増加は悪性度の指標と成りうる。
- ③ 今後、OSCC 患者において、末梢血 IFN- γ 産生能の仕組みを調べることや、末梢血 N-Th / Th 比の増加の仕組みや N-Th の免疫系における役割を調べることは、OSCC 診断の一助となるのみならず種々の癌においても、癌に関連した症状の理解や新規免疫療法の開拓に有益な知見を提供するであろう。

【結論】

OSCC の悪性化に伴う進行症例における末梢血の IFN- γ 産生能や N-Th / Th 比を検討することは、OSCC の新規臨床診断の一助として有用である可能性が示された。