

## 学 位 論 文 審 査 の 要 旨

論文提出者	鷲見 成紀
論文審査委員	(主 査) 朝日大学歯学部 教授 住友 伸一郎 (副 査) 朝日大学歯学部 教授 近藤 信夫 (副 査) 朝日大学歯学部 教授 高井 良招
論文題目 口腔扁平上皮癌細胞株 (Sq-1979) およびその転移リンパ節由来癌細胞株 (L5-11) 移植マウスにおける骨髄由来免疫抑制細胞の比較	
<p><u>論文審査の要旨</u></p> <p>がんによる免疫系制御機構の1つとして、骨髄由来免疫抑制細胞 (Myeloid-derived suppressor cells: MDSC) の誘導が重要な役割を果たすことが報告されている。MDSC は、Polymorphonuclear (PMN) -MDSC と、Monocytic (M) -MDSC の2つの群に分類される。これらは担癌状態などで、腫瘍組織、脾臓などの造血器官、末梢血中やリンパ節において増加し、T細胞の機能を中心に免疫機能を抑制するが、口腔扁平上皮癌 (OSCC) の増大や転移能の獲得に伴いそれらの制御がどのように変化するのかは十分に知られていない。</p> <p>本研究では、C3H マウス頬粘膜 OSCC 細胞株 Sq-1979 および Sq-1979 移植マウスの頸部転移リンパ節巣より樹立した L5-11 細胞を同系統マウスに移植し、腫瘍組織内および脾臓における MDSC の変化を観察した。材料および方法の詳細については、論文内容要旨の通りであり、以下の結果が得られた。</p> <p><i>in vitro</i> における細胞増殖速度は Sq-1979 と L5-11 間で有意な差は認められなかったが、<i>in vivo</i> において L5-11 移植マウス群の腫瘍および脾臓は有意に速く増大した。</p> <p>腫瘍組織内における M-MDSC の総数および分画の比率は、Sq-1979 移植マウス群 (平均 <math>0.003 \times 10^6</math> 個, 0.1%) に比べ L5-11 移植マウス群 (平均 <math>0.2 \times 10^6</math> 個, 0.9%) で有意に高かった。一方、PMN-MDSC の総数および分画の比率は、Sq-1979 移植マウス群 (平均 <math>0.01 \times 10^6</math> 個, 2.7%) に比べ L5-11 移植マウス群 (平均 <math>9.14 \times 10^6</math> 個, 38.1%) において顕著に高かった。脾臓内における M-MDSC の総数および分画の比率は、コントロール群 (平均 <math>1.2 \times 10^6</math> 個, 2.3%), Sq-1979 移植マウス群 (平均 <math>1.3 \times 10^6</math> 個, 2.0%), L5-11 移植マウス群 (平均 <math>2.0 \times 10^6</math> 個, 2.0%) の間で有意な差はなかった。PMN-MDSC の総数および分画の割合も、コントロール群 (平均 <math>2.8 \times 10^6</math> 個, 5.0%) と Sq-1979 移植マウス群 (平均 <math>3.4 \times 10^6</math> 個, 5.9%) との間では、有意な差はなかったが、L5-11 移植マウス群 (平均 <math>8.8 \times 10^6</math> 個, 8.4%) では有意に高く、この変化は CD11b<sup>+</sup> 細胞分画の変化と相関していた。</p> <p>腫瘍組織内における CD8<sup>+</sup>T 細胞は細胞数、比率ともに Sq-1979 移植マウス群 (平均 <math>0.05 \times 10^6</math> 個, 1.3%) と比較し L5-11 移植マウス群 (平均 <math>0.55 \times 10^6</math> 個, 2.3%) で有意に増加していたが、CD4<sup>+</sup>T 細胞の比率は変化しなかった。</p>	

脾臓における  $CD8^+$  T 細胞の総数および比率は、コントロール群（平均  $1.64 \times 10^6$  個, 2.8%）に比べ Sq-1979 移植マウス群（平均  $3.05 \times 10^6$  個, 5.2%）で共に有意に増加したが、L5-11 移植マウス群（平均  $0.31 \times 10^6$  個, 0.3%）では、顕著に減少した。脾臓における  $CD4^+$  T 細胞の総数および比率は、コントロール群（平均  $6.63 \times 10^6$  個, 11.5%）、Sq-1979 移植マウス群（平均  $7.66 \times 10^6$  個, 13.1%）の間で差は見られなかったが、L5-11 移植マウス群（平均  $3.02 \times 10^6$  個, 2.8%）では有意に減少した。

これらの結果から、より高い腫瘍増殖能を持つ L5-11 移植マウスの腫瘍組織では PMN-MDSC を中心とする MDSC が顕著に誘導され、また、PMN-MDSC の有意な増加は脾臓内にも認められた。それと拮抗して脾臓内では  $CD4^+$ 、 $CD8^+$  T 細胞が共に抑制され、強力な全身免疫能の抑制が引き起こされていることが示唆された。しかしながら、L5-11 移植マウス群の腫瘍組織では Sq-1979 由来の腫瘍組織に比べ  $CD8^+$  T 細胞が増加しており、腫瘍組織と脾臓とでは異なる免疫制御が行われていることが推測された。一方、Sq-1979 移植マウスの脾臓では、 $CD8^+$  T 細胞が増加しており、MDSC 非依存性の免疫制御を受けていることが示唆された。

よって審査委員は、OSCC の増大、転移能獲得の過程における MDSC の変化を明らかにした功績により本論文が博士（歯学）の学位を授与するに値すると判定した。