



Title	口腔扁平上皮癌における高内皮細静脈と臨床的因子との関連 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	新山, 宗
Citation	北海道大学. 博士(歯学) 甲第15025号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/85994
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Takashi_Niiyama_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（歯学） 氏名 新山 宗

審査担当者 主査 教授 樋田 京子
副査 教授 北川 善政
副査 准教授 大廣 洋一

学位論文題名

口腔扁平上皮癌における高内皮細静脈と臨床的因子との関連

審査は Web 形式の公聴会として行われ、審査担当者全員の出席の下、はじめに申請者より提出論文の概要の説明が行われた。その内容を以下に示す。

口腔扁平上皮癌は、口腔を原発とする悪性腫瘍の 90%を占め、その中で約 60%が舌癌とされる。舌癌の臨床予後を規定する最も重要な因子の一つに頸部リンパ節転移があるが、頸部リンパ節転移の予測因子についてはいまだ決定的なものはなく、新たな予後予測因子が必要とされている。2018 年のノーベル医学生理学賞を受賞した本庶らの免疫チェックポイント分子の発見により、免疫療法は手術療法、化学療法、放射線療法に次ぐ第四のがん治療法として確立された。そのためがん細胞のみならず、免疫細胞を含むがん微小環境が治療標的として注目されている。リンパ球のがん組織への遊走を調整する特殊な血管として丈の高い血管内皮細胞で構成される高内皮細静脈 High Endothelial Venule (HEV) が知られている。HEV はリンパ節などの二次リンパ組織に存在することが知られていたが、近年、がん組織中にも HEV が形成されることがあると報告されている。一般的には HEV が多くみられるがんは免疫細胞の動員を伴う三次リンパ様構造(TLS)の形成がみられ、臨床的予後が良好であることが報告されている。しかし、HEV が多い症例ではリンパ節転移が多いとの報告もあり、がん組織中の HEV の機能について未だ一致した見解がない。また、口腔扁平上皮癌組織における HEV の機能についてはほとんど報告がない。

本研究では、口腔癌における HEV と臨床的意義について明らかにすることとした。

北海道大学病院口腔診断内科、口腔顎顔面外科、北海道がんセンター口腔腫瘍外科において初回治療として手術が行われた舌扁平上皮癌 83 症例を対象とした。舌扁平上皮癌組織を用いて、HEV

の数・局在，HEV 周囲の細胞傷害性 T 細胞である CD8(+)細胞の数と局在，TLS 形成の有無について評価し，各臨床病理学的因子との関係について解析した．その結果，HEV が多い症例では術後頸部リンパ節後発転移が少なく，臨床的予後が良好であることが示された．さらに HEV の局在について着目し検討を行ったところ，腫瘍辺縁部に HEV が認められない症例と比較し，腫瘍辺縁部に HEV が限局している症例は腫瘍全体の HEV 数も多く，術後頸部リンパ節後発転移が少ないこと，臨床的予後が良好であることが示された．さらに，病期の進行に伴い腫瘍辺縁部 HEV が減少し，術後頸部リンパ節後発転移が増えることが示された．HEV 周囲の CD8(+)細胞の数と再発転移率には有意差が認められなかったが，CD8(+)が腫瘍辺縁部に限局して浸潤する症例で臨床的再発転移が少なかった．なお，既報とは異なり TLS 形成と予後に相関は認められなかった．

本研究により，口腔扁平上皮癌の予後に関わる因子として，これまで報告されていた HEV 及び CD8(+)細胞の数よりも HEV の局在が重要で，特に腫瘍辺縁に HEV が存在することは良好な予後と関連し，これらががんの進行抑制に働いていることが示唆された．HEV 及び CD8(+)細胞の局在が口腔扁平上皮癌の術後頸部リンパ節転移の予測，また将来的には免疫チェックポイント阻害剤使用のコンパニオン診断に有用となる可能性が示唆される．今後，腫瘍組織 HEV の形成や維持の分子機構を明らかにし，腫瘍免疫における HEV の機能を解明することは口腔癌における免疫チェックポイント阻害療法成績の向上にも重要と思われる．

審査は審査担当者が提出論文の内容および関連した学問分野について口頭により試問する形式で行われた．以下にその項目を示す．

- 1) HEV の正常組織での局在と機能について
- 2) HEV が腫瘍を引き寄せる可能性と HEV を介したリンパ節転移の可能性について
- 3) HEV 形態の違いや腫瘍の浸潤様式との関連を検討しているか
- 4) HEV と放射線治療の関係を述べた報告はあるか
- 5) 腫瘍内部や辺縁と浸潤する部位に CD8(+)細胞の活性の差があるのか
- 6) PD-L1 や PD-1 について検討したか
- 7) 本研究結果を今後の口腔がんの臨床にどう活かしたいか

本研究の結果は，癌免疫に関する重要な基礎科学的情報を提供しており，学術的にも高く評価されると考えられた．加えて，上記の質疑応答から，申請者は本研究内容を中心とした専門分野はもとより，関連分野について十分な理解と知識を有していることが確認された．

以上のことから，審査担当者全員は学位申請者が博士（歯学）の学位を授与するに値するものと認めた．