



Title	Porphyromonas gingivalisの口腔癌のリンパ節転移への関与
Author(s)	高橋, 賢多
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。利用可能日以前の閲覧方法は https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/ をご参照ください。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第17038号
Issue Date	2026-06-30
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k17038
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/100091
Type	doctoral thesis
File Information	Kenta_Takahashi_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



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 高 橋 賢 多

主査 教授 樋 田 京 子
審査担当者 副査 教授 大 廣 洋 一
副査 教授 長 谷 部 晃

学 位 論 文 題 名

Porphyromonas gingivalis の口腔癌のリンパ節転移への関与

口腔扁平上皮癌（oral squamous cell carcinoma; OSCC）は、後発頸部リンパ節転移を来しやすい癌腫として知られている。近年、慢性炎症や微生物叢の異常が腫瘍微小環境を変化させ、腫瘍の進展や転移に関与することが示されている。口腔常在菌である *Porphyromonas gingivalis* (Pg) は、炎症誘導や免疫抑制、リンパ管内皮細胞障害、リンパ管新生因子の誘導などを介してリンパ行性転移に関与する可能性が示唆されている。しかし、ヒト臨床検体を用いて Pg 感染、リンパ管新生、後発リンパ節転移を包括的に評価した報告は限られている。

本研究では、Pg 感染が腫瘍組織に炎症を惹起し、リンパ管新生を誘導することにより、OSCC における頸部リンパ節転移リスクを増大させる可能性を明らかにするために、ヒト OSCC 臨床検体を用いて、Pg 感染の有無と腫瘍内リンパ管密度および後発頸部リンパ節転移との関連を病理組織学的に検討した。

北海道大学病院において初回治療として舌部分切除術が施行され、ホルマリン固定パラフィン包埋標本が使用可能であった T1-T2 舌扁平上皮癌 40 例を対象とした。初回手術後に後発頸部リンパ節転移を認めた 20 例を後発転移群、転移を認めなかった 20 例を N0 群として解析した。臨床病理学的因子として、腫瘍径、DOI (Depth of Invasion)、YK 分類、分化度、静脈侵襲、リンパ管侵襲、神経侵襲を評価した。D2-40 陽性で管腔構造を有するものをリンパ管と定義し、リンパ管密度を算出した。Pg 感染は FFPE 組織より採取した DNA を用い、Pg 特異的 16S rDNA を標的とした PCR により評価した。その結果、後発転移群では N0 群と比較して、DOI が高い傾向を示し、リンパ管侵襲が高頻度に認められた。リンパ管密度は後発転移群で高い傾向を示し、一定以上のリンパ管密度を示す症例群では後発転移率が高かった。Pg は 40 例中 13 例で陽性であり、後発転移群において検出率が高い傾向を示した。Pg 陽性群では YK 分類および分化度が不良な傾向を示し、リンパ管侵襲およびリンパ節転移率も高い傾向を示した。一方で、腫瘍径や DOI、静脈侵襲は Pg 陰性群と同等もしくは低い傾向を示した。さらに、Pg 陽性群では腫瘍内リンパ管密度が有意に高く、Pg 感染と腫瘍内リンパ管新生との関連が示唆された。リンパ管密度高値群では Pg の有無による後発リンパ節転移率に明確な差は認められなかったが、リンパ管密度低値群では Pg 陽性症例において後発リンパ節転移率が高い傾向を示した。生存解析では、Pg 陽性群は全生存、局所再発、遠隔転移およびリンパ節転移に関する各指標で不良な傾向を示した。

本研究は、ヒト舌扁平上皮癌において腫瘍内 Pg 検出がリンパ管密度の上昇と関連することを明らかにした。本知見は、腫瘍内微生物がリンパ管新生を介してリンパ行性転移に影響を及ぼす可能

性を示すものであり、転移リスクの層別化や細菌を標的とした新規治療戦略の検討に向けた基盤となることが期待される。今後は、Pg 菌量の定量的評価、腫瘍内局在の直接的証明、多施設大規模コホートによる検証、ならびに他菌種を含む腫瘍内細菌叢の包括的解析が必要である。これらの検討を通じて、腫瘍内 Pg 検出に基づく転移リスク評価や細菌標的治療への応用が期待される。

審査は提出論文の内容及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) 歯周疾患とリンパ節転移の関連について
- 2) 臨床検体において *P. gingivalis* の検出法としての PCR やその他の方法について
- 3) 原発巣だけでなく所属リンパ節での *P. gingivalis* 検出の意義について
- 4) *P. gingivalis* の腫瘍内の局在について
- 5) *P. gingivalis* の局在解析におけるマイクロダイセクション法について
- 6) 腫瘍細胞内に侵入した *P. gingivalis* が腫瘍細胞の性質を変化させる可能性について
- 7) リンパ管新生と腫瘍免疫の関連に関する考察について
- 8) 腫瘍内の *P. gingivalis* の腫瘍免疫への影響を検討するために必要な解析について

本研究は、腫瘍内微生物とリンパ行性転移をつなぐ病理学的所見を提示し、転移機序の理解に新たな知見を提供する興味深い研究成果であると評価された。また、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学識と理解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)の学位を授与されるに値するものと認めた。