



Title	Changes in High Endothelial Venules with Progression of Oral Squamous Cell Carcinoma [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	任, 子驍; REN, ZIXIAO
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(歯学)
Dissertation Number	甲第16463号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95162
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	REN_ZIXIAO_review.pdf, 審査の要旨



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 REN ZIXIAO

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 宮 本 郁 也

学 位 論 文 題 名

Changes in High Endothelial Venules with the Progression of Oral Squamous Cell Carcinoma

（口腔扁平上皮癌進展に伴う高内皮細静脈の変化）

審査は審査担当者全員出席の下、対面形式の公聴会として行われた。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 (OSCC) は、口腔粘膜上皮に発生する癌の一種で、口腔悪性腫瘍の約 90% を占めている。口腔潜在的悪性疾患 (OPMD) は口腔がんの前駆病変として知られており、OPMD の悪性化に関与する組織変化を明らかにすることは、OSCC の早期診断と治療標的の同定のために重要である。腫瘍血管新生は、OSCC を含む腫瘍の進行および転移において重要な役割を果たす。高内皮細静脈 (HEV) は、立方体の血管内皮細胞で構成される特殊な後毛細血管細静脈である。HEV の内皮細胞は、末梢リンパ節アドレシン (PNAd) などの特殊なリンパ球リガンドを発現し、特異的抗体 MECA-79 によって免疫染色で識別される。腫瘍関連 HEV (tumor associated-HEV: TA-HEV) の数は、OSCC を含む多くの腫瘍の良好な予後と相関していることが報告されており、独立した予後予測マーカーとして機能する可能性がある。一方、口腔咽頭扁平上皮癌 (OPSCC) の TA-HEV は、壁が薄く、多数の赤血球を伴う内腔の拡大を特徴とし、リンパ節転移と関連しているという報告もある。このように、TA-HEV には多様性があり、がんにおける役割にも違いがある可能性が示されている。したがって、TA-HEV の数だけではなく、その機能の違いが予後に影響を及ぼす可能性が考えられる。

本研究の目的は、腫瘍の進行に伴って HEV の数と分布がどのように変化するかを明らかにすることとした。

これまでに確立されている実験的発がん方法のひとつである、飲料水を介した 4-nitroquinoline N-oxide (4NQO) 投与により、C57BL/6 マウスの舌に OSCC を発生させた。通常の飲料水を与えたマウスを未処理群とした。4NQO 投与後のマウス舌組織は、H-E 染色像に基づき、組織学的に normal, dysplasia, carcinoma に分類された。4NQO 投与後 16 週で 50% のマウス舌に dysplasia が認められ、28 週では 36% のマウスに carcinoma, 61% のマウスに dysplasia が認められた。CD31 の免疫組織化学 (IHC) により、normal から、dysplasia, carcinoma と進行するにつれて、血管数の著しい増加がみられた。 α -SMA と CD31 の二重染色により、周皮細胞の被覆率を解析したところ、normal に比べて dysplasia で周皮細胞の被覆率は低下し、carcinoma ではさらに減少していた。これらのことから、

dysplasia の段階から血管新生が始まり, carcinoma に進展するとさらに血管が増生し, その形態も未熟になることが示唆された.

次に, HEV を可視化するために MECA79 の IHC を実施した. その結果, 4NQO 処理群で HEV が観察されたが, 未処理群では観察されなかった. HEV の密度は, normal から dysplasia, さらに carcinoma と病変が進展するにつれ徐々に増加した.

4NQO 投与群では, 腫瘍辺縁 TA-HEV は外向性腫瘍でより多くみられ, 一方, 浸潤性腫瘍では腫瘍内に TA-HEV が多くみられた. HEV の数は外向性腫瘍と浸潤性腫瘍で有意差はなかったが, 外向性腫瘍では CD8 陽性 T 細胞密度がより高く, また, 腫瘍辺縁 TA-HEV の周囲でより多くの CD8 陽性 T 細胞がみられた. この結果から, 腫瘍辺縁 TA-HEV が CD8 陽性 T 細胞の腫瘍内への浸潤と抗腫瘍免疫に貢献していることが示唆された.

本研究により, OSCC の発生初期から進行がんへと進展すると共に HEV の密度と分布が変化することを示した. さらに, 腫瘍辺縁 TA-HEV は, CD8 陽性 T 細胞の輸送に貢献しがんの浸潤に抑制的に働いている可能性が示唆された.

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. 正常血管と HEV の大きさについて.
2. 口腔粘膜における慢性炎症と腫瘍に伴う炎症の違いについて.
3. 口腔癌に存在する HEV 様血管と典型的な TA-HEV の違いについて.
4. 増加している CD8 陽性 T 細胞のサブタイプについて.
5. CD8 陽性 T 細胞の抗腫瘍効果への関与について, 細胞傷害性 T 細胞の周囲に癌細胞のアポトーシスがあるかどうか.
6. 腫瘍辺縁 TA-HEV と腫瘍内 TA-HEV の違いについて.
7. TA-HEV の機能はリンパ球を腫瘍に輸送するのみか.
8. 活性化 CD8 陽性 T 細胞の局在について.
9. 腫瘍辺縁 TA-HEV と腫瘍内 TA-HEV の遺伝子発現を解析する方法について.

本研究は, 口腔癌組織における HEV の数や局在が腫瘍の進行に伴い変化することを示した. HEV の局在の違いが OSCC の予後予測診断に有用である可能性を示した, 臨床的な意義をもつ研究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)の学位を授与されるに値するものと認めた.