

氏名(本籍) 原口 茂樹 (埼玉県)  
学位の種類 博士(歯学)  
学位記番号 乙 第598号  
学位授与日 2014年6月25日  
学位授与の要件 博士の学位論文提出者(学位規程第11条第3項該当者)  
学位論文題目 口腔白板症における腫瘍関連マクロファージの局在と  
その分化誘導機構  
論文審査委員 (主査)教授 嶋田 淳  
(副査)教授 大森 喜弘  
(副査)教授 坂下 英明  
(副査)教授 草間 薫

### 論文内容の要旨

腫瘍関連マクロファージ(以下MΦと略す)は、種々な固形腫瘍の増殖、浸潤、転移に関与していると考えられている。しかし、癌の成立する以前の前癌病変における浸潤MΦの性状やその役割については明らかにはされていない。本研究は、口腔前癌病変である白板症における腫瘍関連MΦのサブセットを同定し、その分化誘導に関わる関連因子を含め浸潤T細胞の関与について免疫組織学的に検討した。

対象は、白板症30例および正常粘膜10例として、CD68(全MΦ)、CD80(M1MΦ)、CD163(M2MΦ)ならびにCD4(ヘルパーT細胞:Th)、CD8(細胞傷害性T細胞)、Th1のマーカーであるCXC chemokine receptor 3(CXCR3)、Th2のマーカーであるCC chemokine receptor 4(CCR4)、そしてinterferon-γ(IFNγ)誘導性遺伝子産物であるsignal transducer and activator of transcription(STAT1)に対する抗体を用いて免疫組織学的解析を行った。CD163<sup>+</sup>MΦは、正常粘膜では認められなかったが、上皮性異形成のmildからmoderateにおいて増加が認められた。またCD163<sup>+</sup>MΦの割合と上皮内浸潤CD4<sup>+</sup>Th細胞の割合に正の相関関係が認められた。上皮性異形成においてCCR4<sup>+</sup>Th2はほとんど認められなかったが、CXCR3<sup>+</sup>Th1の浸潤が認められた。Th1からはIFNγが産生されることから、IFNγ誘導性遺伝子産物であるSTAT1の発現について検討したところ、上皮内および上皮下に陽性所見が認められた。さらに、蛍光二重染色によりSTAT1とCD163<sup>+</sup>MΦとが共局在しており、STAT1陽性細胞率とCD163陽性細胞率との間に正の相関関係が認められた。これらの結果から、白板症部のMΦは、CD163<sup>+</sup>MΦであるが、M1MΦの表現型を示す新たなMΦサブセットである可能性が示唆された。このCD163<sup>+</sup>MΦの誘導には、白板症部に浸潤しているCD4<sup>+</sup>Th1から産生されるIFNγが関与している可能性が示唆された。

### 論文審査および試験結果の要旨

本研究は、口腔前癌病変である白板症における腫瘍関連MΦのサブセットを同定し、その分化誘導に関わる関連因子を含め浸潤T細胞の関与について免疫組織学的に検討した。その結果から、白板症部のMΦは、CD163<sup>+</sup>MΦであるが、M1MΦの表現型を示す新たなMΦサブセットである可能性が示唆された。このCD163<sup>+</sup>MΦの誘導には、白板症部に浸潤しているCD4<sup>+</sup>Th1から産生されるIFNγが関与している可能性が示唆された。従って、申請者 原口 茂樹 の本論文は、博士(歯学)の学位論文に値するものであると判断された。明海大学大学院歯学研究科歯学専攻 原口 茂樹に対する最終試験は、2014年2月27日、主査 嶋田 淳教授、副査 坂下 英明教授、大森 喜弘教授、草間 薫教授の4名により行われ、論文審査ならびに専攻学術に関し、口頭試問をもって実施し、合格と認められた。よって、申請者:原口 茂樹は、博士(歯学)の学位を授与されるに値するものと判断した。