

Title	口腔扁平上皮癌における所属リンパ節転移に関する研究(形態的・機能的解析)
Author(s)	鏡内, 肇
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41887">https://hdl.handle.net/11094/41887</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	かがみ うち はじめ 鏡 内 肇
博士の専攻分野の名称	博士(歯学)
学位記番号	第 15342 号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 歯学研究科歯学臨床系専攻
学位論文名	口腔扁平上皮癌における所属リンパ節転移に関する研究(形態的・機能的解析)
論文審査委員	(主査) 教授 松矢 篤三  (副査) 教授 伊集院直邦 助教授 石田 武 講師 中澤 光博

### 論文内容の要旨

#### 【緒言】

口腔癌の所属リンパ節転移の有無は患者の術後成績を左右する最も重要な因子の1つである。所属リンパ節は転移腫瘍のみならず原発腫瘍へも免疫応答をし、腫瘍に対する重要な働きを担っていると考えられる。子宮癌、乳癌など数々の癌の所属リンパ節の形態的特徴を数段階程度のスコアによって分類し、所属リンパ節における免疫応答能についての報告がなされているが、多数の検体を評価するには客観性に乏しく、そのためこれらの結果ではそれぞれ異なった見解が示されている。そこで本研究は、リンパ節免疫応答を客観的に評価する方法を開発し、リンパ節転移の過程の一部を明らかにすることを目的として、口腔癌患者の所属リンパ節 HE 標本を用いて、リンパ節の各領域面積を数値化し、客観的な形態的評価をし、さらに切除頸部リンパ節からリンパ球を分離し、フローサイトメトリーを用いてリンパ節のリンパ球を機能の面からも評価した。

#### 【対象と方法】

##### 研究1：形態的解析

1981年より1998年までの間に大阪大学歯学部附属病院第一口腔外科にて治療を行った口腔癌のうち、手術単独あるいは単一の術前療法を受けた75症例の全ての頸部リンパ節、1,032個を対象とした。リンパ節の HE 像を日本光学社製生物顕微鏡オプチフォト XF を用いてコンピューターに取り込み、NIH image を用いて全体の大きさ、2次濾胞の個数・面積、傍皮質領域の面積、洞部の面積、転移リンパ節においては腫瘍細胞の占める面積を計測し画像解析を行った。

##### 研究2：機能的解析

1994年4月から1999年8月までの間に同科にて頸部廓清術を施行した症例のうち、文書でインフォームドコンセントの得られた40症例の切除リンパ節(レベルⅠとⅢに位置し、転移が疑われる場合はその近傍に位置するリンパ節)、76個を対象とした。切除リンパ節からリンパ球を分離し、フローサイトメトリーを用いて CD4、CD8、CD16、CD56の発現について検討した。

#### 【結果と考察】

研究1：2次濾胞と傍皮質領域は明確にコンピューター上で区分可能であった。洞部は単一の細胞領域としては明確に区分することはできなかった。非転移症例リンパ節を術前治療別に検討した結果、放射線療法と化学療法を受けた

リンパ節に傍皮質領域の面積比率低下、逆に洞部の面積比率上昇を認めた。病理学的非転移リンパ節において、傍皮質領域、洞部の面積とリンパ節の大きさとの間に正の一次相関が認められた。すなわち、腫瘍・腫瘍に関連する反応などによってこれらのリンパ節は、傍皮質領域と洞部が増大することによって大きくなると考えられた。一方、転移リンパ節において、洞部の面積はリンパ節の大きさと正の一次相関があったが、傍皮質領域はリンパ節の大きさと間に上に凸の二次相関が示され、洞部の面積比率は腫瘍の面積比率との間に負の一次相関が認められた。

研究2：術前放射線療法を受けたリンパ節を手術単独のリンパ節と比較したところ、ヘルパー T 細胞 (CD4+8-) の比率が低下していた。手術単独症例において、非転移症例リンパ節と近傍リンパ節との間に有意な差を認めるサブセットはなかった。しかし、近傍リンパ節を詳細に検討すると、活性型 NK 細胞 (CD16+56+) の比率で 1% を境に高値群と低値群に明らかに分割可能であった。近傍リンパ節低値群ではヘルパー T 細胞の比率が有意に低下していた。

これらの解析結果より、所属リンパ節は腫瘍に対して、細網系細胞と T 細胞が増殖し、初期に強い免疫応答を起こす。これによってリンパ節に到達する腫瘍細胞にダメージを与えるが、腫瘍の進行とともに、やがて腫瘍の産生する免疫抑制因子が T 細胞の増殖と機能を抑制し、おそらく細網系細胞の増殖も抑制し、宿主の免疫能を低下させ、腫瘍は結合組織を足場に増殖すると考えられた。

### 論文審査の結果の要旨

本論文は、リンパ節免疫応答を客観的に評価しうる方法を開発し、リンパ節転移の過程の一部を明らかにすることを目的として、口腔癌患者75症例の所属リンパ節 HE 標本について、リンパ節の各領域面積を数値化して統計処理を行い、形態的評価を加え、さらに切除頸部リンパ節からリンパ球を分離し、フローサイトメトリーを用いてリンパ節のリンパ球を機能の面から評価したものである。この結果、リンパ節転移はリンパ節の T 細胞の増殖抑制、さらにヘルパー T 細胞の機能抑制によって癌細胞が免疫監視機構からすり抜けることから始まり、癌細胞はリンパ節中の結合組織を足場に増殖することが強く示唆された。以上の成果はリンパ節転移の解明に重要な知見を与え、さらに今回の評価法は予後の判定にも有用であることから価値のある業績と認められる。

従って、本研究者は博士（歯学）の学位を得る資格があるものと認める。