

機関番号：13802  
 研究種目：基盤研究 (C)  
 研究期間：2008～2010  
 課題番号：20592325  
 研究課題名 (和文) 口腔癌胞巣内とその周囲間質へ浸潤するリンパ球の性質の相違とその機能的役割の解明  
 研究課題名 (英文) The difference of nature and functional role between tumor-nest versus tumor-stroma infiltrating lymphocytes in oral cancer.  
 研究代表者  
 加藤 文度 (KATOU FUMINORI)  
 浜松医科大学・医学部・准教授  
 研究者番号：60204492

研究成果の概要 (和文)：口腔扁平上皮癌の癌胞巣内および癌間質それぞれに浸潤する免疫担当細胞の種類を同定し、その機能および役割について検討した。癌胞巣内では抑制系の CD8+ CTL が有意に存在した。癌胞巣内では CD4+ T cell そのものが、ほとんど存在しなかった。癌周囲間質では、抑制系の CD8+ CTL は癌胞巣内よりも少なかった。癌間質では、活性型の CD8+ CTL、CD4+ T cell が多く存在した。

研究成果の概要 (英文)：We identified the tumor-nest and tumor-stroma infiltrating lymphocytes, and examined their functional role and activation status. In the tumor nest inhibitory CD8+ CTLs were abundant, but in the tumor stroma they were scarce. On the contrary, activated CD8+ CTLs and CD4+ T cells plentifully infiltrated to the tumor stroma.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,800,000	840,000	3,640,000

研究分野：外科系歯学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：口腔癌 リンパ球

## 1. 研究開始当初の背景

口腔癌は日本で全体の癌の約 3%であり、毎年約 1 万 5 千人が罹患し、約 7 千人が死亡している。口腔癌の発生は他の先進国と同様に、高齢化社会の進行とともに、今後増加すると予測されている。口腔癌の治療成績は手

術療法や化学療法の発達とともに改善してきているが、口腔という部位の特性からより侵襲の少ない新しい治療法の確立が望まれる。免疫療法はそのような治療法の一つであり、口腔癌は免疫療法に感受性があることは既に明らかにされているが、臨床応用では未

だ限られた治療成績しか得られていない。

そこで、効果的な免疫療法の開発のために、  
担癌患者の組織中に実際に存在する状態での  
免疫細胞の性質の解明が重要であると考え、  
今回の研究の着想に至った。

## 2. 研究の目的

口腔扁平上皮癌における、癌巣内と癌間質に浸潤する免疫細胞の種類の相違を検討する。

## 3. 研究の方法

### ①症例

・2003年から2006年に浜松医科大学歯科口腔外科を受診した舌初期癌の患者22名について検討した。

### ②浸潤細胞の同定

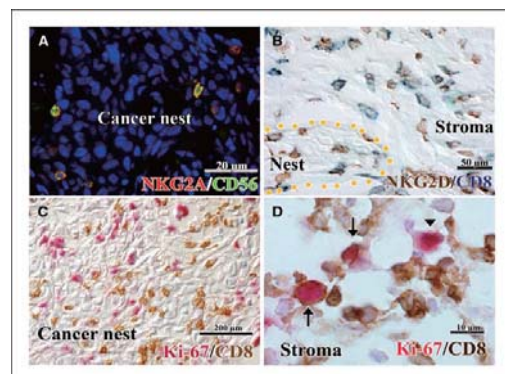
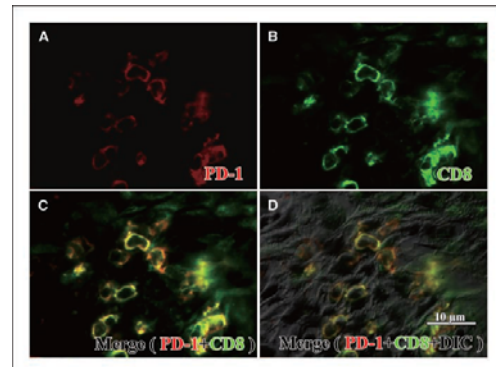
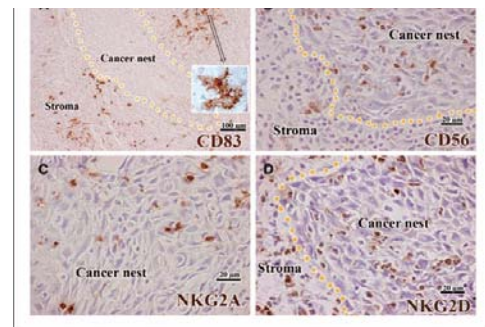
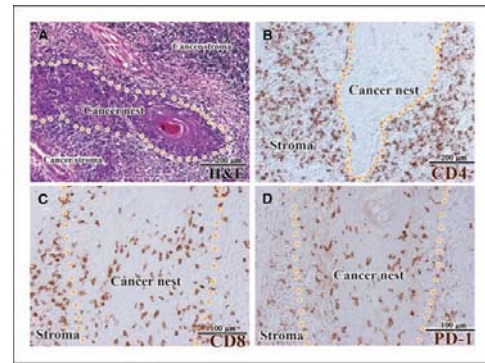
・未治療の状態での生検もしくは切除された検体の凍結標本を用いて、免疫組織染色を行い、免疫細胞の浸潤に関し検討した。また、real-time PCRを行い、遺伝子レベルでの発現を調べた。

## 4. 研究成果

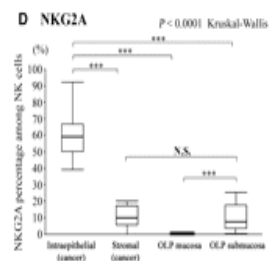
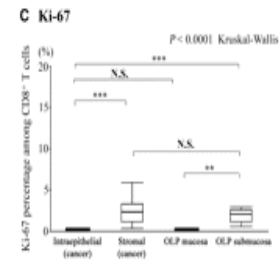
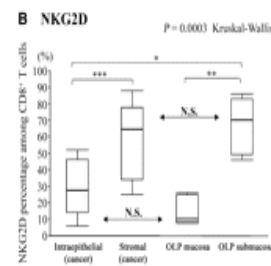
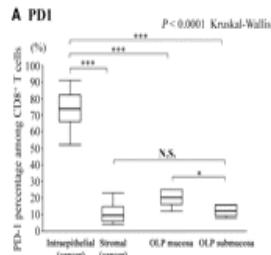
・CD8+ CTL が発現する CD69、Ki-67、PD-1、NKG2D、および CD4+ T cell が発現する CD69、Ki-67、PD-1 の陽性率の検討を行った。

・癌巣内での CD8+ CTL は有意に PD-1 を発現した。Ki-67 は全く発現が認められなかった。

・癌巣内では CD4+ T cell そのものが、ほとんど存在しなかった。



- ・癌周囲間質では CD8+ CTL は癌巣内よりも PD-1 の発現率が少なかった。
- ・Ki-67 は CD8+ CTL、CD4+ T cell とともに癌巣内と比べて高率に発現した。
- ・同様に CD8+ CTL、CD4+ T cell は癌周囲間質で NKG2D を高率に発現した。
- ・NK cell が発現する NKG2A の発現率は、癌周囲間質に比較して癌巣内で有意に高率であった。NKG2D の発現は癌周囲間質で癌巣内よりも発現頻度が高かった。



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 1 件)

Watanabe Y, Katou F, Ohtani H, Nakayama T, Yoshie O, Hashimoto K: Tumor-infiltrating lymphocytes, particularly the balance between CD8+ T cells and CCR4+ regulatory T cells, affect the survival of patients with oral squamous cell carcinoma. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 109: 744-752, 2010.

[学会発表] (計 1 件)

渡邊賀子、加藤文度、田中秀生、増本一真、大浦健宏、内山佳之、藪田直志、長田哲次、橋本賢二：口腔扁平上皮癌に浸潤する制御性 T 細胞の密度は生命予後を規定する. 第 53 回 日本口腔外科学会総会学術大会 2008. 10. 20-21 徳島

[図書] (計 1 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況 (計 1 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 文度 (KATOU FUMINORI)  
浜松医科大学・医学部・准教授  
研究者番号：60204492

(2) 研究分担者

渡邊 賀子 (WATANABE YOSHIKO)  
浜松科大学・医学部・助教  
研究者番号：10444358

(3) 連携研究者

( )  
研究者番号：