

氏名	三木 健太郎
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博 甲第 5917 号
学位授与の日付	平成31年3月25日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 機能再生・再建科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Regulatory T cells function at the early stage of tumor progression in a mouse model of tongue squamous cell carcinoma (マウス舌扁平上皮早期癌における腫瘍浸潤と制御性T細胞の役割)
論文審査委員	教授 鶴殿平一郎 教授 田端雅弘 准教授 佐々木朗

### 学位論文内容の要旨

頭頸部領域の悪性腫瘍において Treg の働きははっきりしていない。我々は以前予後不良な舌扁平上皮癌において予後良好群と比較し癌病巣における Treg の浸潤がより顕著であることを報告した。しかし、ヒト手術検体を用いた研究では Treg の浸潤が癌が進行した結果なのかあるいは癌の進行を促した原因なのかの判断は困難であり、Treg の浸潤と癌の進行を経時的に観察するため舌癌モデルマウスを用い検討した。対照・4NQO のみ・4NQO+標準量 COX-2 阻害剤・4NQO +3 倍量の COX-2 阻害剤に分け検討した。COX-2 選択的阻害薬は Treg を減少させ、その結果舌扁平上皮癌の進行を抑制するのではないかと予想したが、本研究では COX-2 選択的阻害薬が明らかに Treg の浸潤を抑制したわけではなく、Treg が必ずしも舌癌腫瘍免疫にとって不利に働くとは言い切れなかった。しかし、本研究で示された Treg の動態は、舌癌発生進行における基本モデルとして考えることができ、今後の研究に役立つ可能性があると思われた。

### 論文審査結果の要旨

ヒト舌扁平上皮癌において予後不良な群では、制御性 T 細胞(Treg)の浸潤が顕著である。しかし、Treg 浸潤は癌進行の結果なのか、癌進行を促したのかについては不明である。

本研究では、舌癌モデルマウスを用いて上記の問いに対し解答を試みた。4NQ の飲水投与により舌癌を発症させた場合、発症初期では Treg の浸潤(Foxp3 の RT-PCR で定量)が顕著であるが、癌の進行に伴い徐々に減少した。Treg の腫瘍内浸潤を促進すると考えられている COX-2 の阻害剤を投与しても発癌とその進行に差が認められなかった。しかし、COX-2 阻害剤は舌癌の先端リンパ球浸潤部における Treg 浸潤を優位に抑制していた。

本研究における Treg 動態の解析は、舌癌発生進行における基本モデルとして有用であると考えられ、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。