




論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者 大森雄司	
論文担当者	主査 篠原 尚 
	副査 三 宅 聡 
	副査 垣 崇 正 男 
学位論文名	Bacterial Lipopolysaccharide Induces PD-L1 Expression and
	an Invasive Phenotype of Oral Squamous Cell Carcinoma Cells
	(細菌性リポ多糖による口腔扁平上皮癌細胞のPD-L1発現と
	浸潤様式の誘導)
論文審査の結果の要旨	
<p>口腔内細菌である <i>Porphyromonas gingivalis</i> (<i>P.g</i>) は歯周病の原因菌の中で最も病原性が高い。先行研究で <i>P.g</i> により MMP-9 が誘導され、口腔扁平上皮癌 oral squamous cell carcinoma (OSCC) の浸潤を促進することが明らかにされているが、機序は未解明である。腫瘍に発現する PD-L1 は免疫逃避と悪性化に関与し、予後不良因子であることが知られている。Toll Like Receptor 4 (TLR4) は、リポ多糖 (LPS) による刺激により、PD-L1 の発現を誘導することが知られている。本研究では OSCC 細胞株において、細菌由来の LPS によって誘導される PD-L1 の発現と部分的上皮間葉転換 (pEMT) について検討された。</p> <p>TLR4 発現 OSCC 細胞株において、<i>P.g</i> または <i>E.coli</i> の LPS によって PD-L1 発現が増加した。TGF-β の添加は、MMP-2、MMP-9 などのゼラチナーゼ群や SNAI、ZEB などの EMT-TF 系の発現を増加させた。<i>P.g</i> の LPS を添加した場合にも同様の発現増加を認めた。LPS 添加により pEMT 誘導が観察された。LPS 無添加の培地に交換することで、TLR4 発現 OSCC 細胞株において PD-L1 発現の可逆性を示した。LPS 添加により細胞形態、増殖能、遊走能は変化しなかった。浸潤能は LPS 添加の OSCC 細胞株において増加したが、<i>P.g</i> と <i>E.coli</i> との間に有意差は認められなかった。LPS を添加した OSCC 細胞株の Exosomes (EXOs) の方が PD-L1 の発現の増加を認めた。</p> <p>以上の結果より、細菌性 LPS は OSCC 細胞株の浸潤能の亢進に関与し、PD-L1 の発現と pEMT を誘導すること、さらに LPS を添加した OSCC 細胞株の EXOs は PD-L1 を高発現したことから、EXOs が PD-L1 のキャリアとして関与している可能性が示唆された。</p> <p>本研究によって、口腔内細菌 <i>P.g</i> が口腔扁平上皮癌の浸潤能を促進する機序の解明につながる、重要な基礎的知見がえられたことから、学位に値するものと評価した。</p>	