

審査の結果の要旨

氏名 河田 啓

本研究は子宮頸部腫瘍において形質細胞がもつ臨床的意義について明らかにするために、子宮頸部上皮内腫瘍（Cervical Intraepithelial Neoplasia : CIN）および子宮頸癌の臨床検体を用いて検討したものであり、下記の結果を得ている。

1. CIN 患者コホートの生検検体を用いた横断的検討では、HE 標本での形質細胞浸潤および免疫組織化学（IHC）での CD138 陽性細胞浸潤はいずれも高度子宮頸部上皮内腫瘍（CIN3）で増加していた。CD20 陽性細胞（B 細胞）浸潤も CIN の grade とともに増加したが、CD3 陽性細胞（T 細胞）についてはそのような傾向はみられなかった。

形質細胞の浸潤は CIN3 で増加することが示された。

2. CIN 患者コホートにおける登録時の浸潤免疫細胞の特徴と、CIN の進展および退縮の関連についての経時的検討では、CIN3 への進展と浸潤免疫細胞の関連は認められなかった。HE 標本の検討では形質細胞浸潤は退縮と関連が認められたが、IHC での CD138 陽性細胞浸潤は退縮と関連していなかった。CD3 陽性細胞浸潤と退縮は有意に関連が認められた。

形質細胞浸潤は CIN 進展・退縮には関連しないことが示された。

3. CIN 患者コホートの子宮頸部リンパ球中の免疫細胞に関する検討では、形質細胞は評価可能であることが確認できた。これらの検体における BCR IgG repertoire 解析では、統計学的有意差は認められないものの形質細胞数の多い検体ほどクロナリティが低い傾向がみられた。

形質細胞は子宮頸部リンパ球中で同定可能であったが、検体中の形質細胞数はクロナリティの増加とは関連していなかった。

4. 子宮頸癌腫瘍検体中の形質細胞マーカーTNFRSF17 を RT-PCR により解析した結果、統計学的有意ではなかったものの TNFRSF17 高値群は予後不良な傾向があった。

子宮頸癌局所への形質細胞高浸潤は予後不良と関連している可能性が示唆された。

5. 子宮頸癌手術症例の術前採血と予後の関連の検討では、血清グロブリン高値群は有意ではないものの予後不良な傾向がみられた。また、グロブリンとアルブミンの比

（Alubumin to globulin ratio : AGR）が低値である症例は予後不良であり、多変量解析においても AGR 低値は予後不良因子であった。

子宮頸癌において AGR が予後と関連することが示された。

6. 子宮頸癌手術症例の BCR IgG repertoire 解析では、ほとんどの症例では末梢血と比較して腫瘍組織でクロナリティが上昇する一方で、一部の症例では腫瘍組織のクロナリティが極めて低いことがわかった。すべての症例で共通するクローンは認められなかった。子宮頸癌の多くの症例で腫瘍組織では末梢血と比べてクロナリティが高いことが示された。

以上、本論文は CIN および子宮頸癌において形質細胞等の免疫細胞についての定量的に評価をもとに、形質細胞浸潤は CIN3 において増加するものの病変の進展とは関連しないこと、また子宮頸癌においては形質細胞マーカーTNFRSF17、血清グロブリン値やAGR はバイオマーカーとなりうることを示した。形質細胞／B 細胞系免疫細胞はこれまで CIN や子宮頸癌においてはほとんど検討されておらず、本研究は腫瘍／前癌病変の病態と免疫の関連についての理解を深めるために大きな意義があると考えられる。よって本論文は博士（医学）の学位請求論文として合格と認められる。