

審査の結果の要旨

氏名 日向 宗利

本研究は腫瘍免疫において重要な役割を演じていると考えられる樹状細胞について EBV 関連胃癌における意義を明らかにするため、臨床検体に対する免疫組織化学および細胞株を用いた検討を行い、下記の結果を得ている。

1. 胃癌切除検体のホルマリン固定パラフィン包埋標本に対して樹状細胞のマーカー (Langerin, CD1a, S100, BDCA-2, CD83) の免疫組織化学的染色を行った結果、いずれのマーカーを発現する樹状細胞も EBV 陰性の胃癌と比較して EBV 関連胃癌で有意に浸潤数が多かった。EBV 関連胃癌は浸潤する樹状細胞の観点から特徴的な腫瘍であることがこれまでより広い樹状細胞のサブセットにおいて示された。
2. EBV 関連胃癌において各マーカー (CD1a を除く) を発現する樹状細胞の密度と CD4・CD8 陽性 T 細胞の密度には正の相関が認められた。EBV 関連胃癌の組織学的特徴である豊富なリンパ球浸潤には樹状細胞も関連することが示唆された。
3. EBV 関連胃癌において CD83 を発現する樹状細胞の浸潤数が多い群では早期癌が有意に多く、生存率が高い傾向が認められた。また、BDCA-2 を発現する樹状細胞の浸潤数が多い群では diffuse type、進行癌症例、静脈侵襲を伴う症例が有意に多いことが確認された。
4. 胃癌細胞株由来のエクソソーム存在下で樹状細胞の分化培養を行うことにより、胃癌細胞株由来のエクソソームは樹状細胞の maturation marker である CD86 の陽性率を上昇させたが、EBV 感染株ではこれが抑えられた。EBV 関連胃癌に由来するエクソソームは樹状細胞の成熟、活性化を抑制する可能性が示唆された。

以上、本論文は EBV 関連胃癌に浸潤する樹状細胞の分布の特徴、臨床病理学的な意義、腫瘍細胞由来のエクソソームの関与についてこれまでより詳細に示した。本研究は EBV 関連胃癌の発癌機序の解明や予後の予測、治療法の開発等に寄与すると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。