

申請者領域・氏名	腫瘍制御領域腫瘍標的分子制御学教育研究分野 氏名 佐藤次生
指導教授氏名	八木橋操六
論文審査担当者	主査 黒瀬 顕 副査 伊藤悦朗, 佐藤 温
(論文題目) Tumor Microenvironment and RIG-I Signaling Molecules in Epstein Barr Virus-positive and -negative Classical Hodgkin Lymphoma of the Elderly (EBV 陽性及び陰性の高齢者古典的ホジキンリンパ腫における腫瘍微小環境と RIG-I 関連分子の発現について)	
(論文審査の要旨) <p>高齢者の古典的ホジキンリンパ腫 (CHL) には Epstein Barr virus (EBV) 感染例が多く予後不良であることが知られているが、そのメカニズムは不明な点が多い。そこで申請者は高齢者 CHL において、FOXP3 および Granzyme B (GrB) 陽性細胞による腫瘍微小環境と、Hodgkin/Reed-Sternberg (HRS) 細胞のケモカイン CCL20 および RIG-I の発現、さらにそれらの下流因子の活性化や発現について調べた。</p> <p>研究には 50 歳以上の CHL17 例の腫瘍組織切片を用いた。EBV 感染は EBER の in situ hybridization 法で、LMP1, FOXP3, GrB, CD30, CCL20, RIG-I, IRF3, リン酸化 IRF3, およびインターフェロン (IFN) β の発現は免疫染色法で検出した。</p> <p>その結果、EBV 感染は 10 例で陽性、7 例で陰性であった。免疫三重染色の結果、EBV 陽性群では陰性群に比して、HRS 細胞周囲での FOXP3 陽性細胞の有意な増加と GrB 陽性細胞の有意な減少が認められた。免疫二重染色の結果、EBV 陽性群では全例 HRS 細胞内に RIG-I 陽性であったが、リン酸化 IRF および IFNβ 発現はみられなかった。EBV 陰性群では全例 RIG-I 陰性であった。EBV 陽性群では陰性群に比して CCL20 の発現強度が有意に増していた。</p> <p>これらの結果から、高齢者 CHL では EBV 陽性例において腫瘍細胞周囲の制御性 T 細胞の増加と細胞傷害性 T 細胞の減少という特異な腫瘍微小環境が明らかとなった。さらに EBV 陽性例では LMP1 や CCL20 が制御性 T 細胞誘導に、そして EBV 陽性例では RIG-I 発現がみられるもののその下流因子の活性化がないことが GrB 陽性細胞の減少にそれぞれかわり予後不良を招いている可能性を指摘している。</p> <p>本研究は高齢者 CHL において、EBV 感染による腫瘍微小環境の T リンパ球構成を初めて明らかにし、それをもたらす可能性のある細胞因子を検討した上で、予後不良の原因を考察したものである。CHL の病態を解明し治療法を導き出すために極めて貴重な知見と評価され、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌名	Journal of Clinical and Experimental Hematopathology に受理