

## 論文審査の結果の要旨

報 告 番 号	甲 第 975 号	氏 名	酒 井 康 弘
論文審査担当者	主 査            中 山 淳 副 査            塩 沢 丹 里 ・ 本 田 孝 行		
<p>(論文審査の結果の要旨)</p> <p>Seminoma は腫瘍巣周囲に腫瘍浸潤リンパ球(tumor-infiltrating lymphocyte; TIL)を伴う“two-cell pattern”を特徴とする病理組織像を呈する。一方、二次リンパ組織には高内皮細静脈(high endothelial venule; HEV)というリンパ球ホーミングを担う特殊な血管が存在する。本研究では、これに類似の形態・機能を有する HEV 様血管が seminoma にも出現し、腫瘍免疫に重要な役割を担う TIL の腫瘍組織中への動員に寄与している可能性を検証した。</p> <p>Seminoma と病理診断された精巣手術材料 26 例を対象とし、MECA-79 抗体を用いて免疫組織化学を行い HEV 様血管を同定した。またリンパ球ホーミングのうち“tethering and rolling step”に必要な 6-硫酸化シアリルルイス X や“arrest step”に必要な cell adhesion molecule (CAM) のホーミング関連分子が HEV 様血管でも発現しているか否かを HECA-452・抗 ICAM-1・抗 VCAM-1・抗 MAdCAM-1 各抗体を用いた免疫組織化学で調べるとともに、L-/E-selectin chimera binding assay を行った。さらに抗 CD3・抗 CD20/CD79<math>\alpha</math>・抗 CD8 各抗体と MECA-79 抗体を用いた免疫多重染色を行い、HEV 様血管内腔面に接着するリンパ球サブセットの数を計測した。</p> <p>その結果、酒井は次の結論を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 92.3%に MECA-79<sup>+</sup> HEV 様血管を同定した。その数は <math>3.2 \pm 5.6 / \text{cm}^2</math> で、年齢・pT 分類・S 分類・Stage・リンパ節転移の有無とは相関を認めなかった。</li> <li>2. HEV 様血管の内腔面が MECA-79・HECA-452 両抗体に陽性であり、“tethering and rolling step”に必須な 6-硫酸化シアリルルイス X が発現していることが分かった。また binding assay では L-selectin・IgM の結合は同定できなかったものの E-selectin・IgM の結合を認めたことから、6-硫酸化シアリルルイス X のうち N-アセチルグルコサミンの 6 位の硫酸化は不完全な可能性があるものの、selectin との結合能を潜在的に有することを示した。</li> <li>3. “Arrest step”に必要な CAM のうち ICAM-1 のみが HEV 様血管に発現していることが分かった。</li> <li>4. HEV 様血管に接着するリンパ球は T 細胞が B 細胞より有意に多く (<math>p &lt; 0.0001</math>)、T 細胞の密度は <math>780.8 \pm 318.1 / \text{HPF}</math> で、HEV 様血管の密度との相関を認めなかった。一方、細胞傷害性 T 細胞は HEV 様血管壁に接着しているものは少ないが、すでに浸潤している TIL の大部分は細胞傷害性 T 細胞で、これらには Ki-67 陽性像が目立った。</li> </ol> <p>これらの結果より、精巣原発 seminoma では、HEV 様血管を介して T 細胞が優位に腫瘍組織に動員される一方で、細胞傷害性 T 細胞は HEV 様血管を介して少数が腫瘍組織に動員された後に、腫瘍細胞近傍で増殖していることが本研究で示された。これらは腫瘍組織への炎症細胞浸潤という腫瘍免疫の初動を捉えた研究として大変有意義なものであり、よって、主査・副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。</p>			