

氏名(生年月日)	マツ 松	ムラ 村	ナオ 直	キ 樹
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第 2351 号			
学位授与の日付	平成 18 年 1 月 20 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	Correlation between expression of MUC1 core protein and outcome after surgery in mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma (腫瘍形成型肝内胆管癌における MUC1 コア蛋白の発現と術後予後の関係)			
主論文公表誌	Cancer 第 94 巻 第 6 号 1770-1776 頁 2002 年			
論文審査委員	(主査) 教授 高崎 健 (副査) 教授 高桑 雄一, 尾崎 眞			

論文内容の要旨

〔目的〕

MUC1 は細胞表面に認められる細胞膜結合性の糖タンパクでありムチンの一種である。ムチンは上皮細胞で産生され細胞の悪性化によってその構造や性質が変化し腫瘍の転移、増殖といった生物学的態度に深い関連があると考えられており、腫瘍関連抗原の一つとしても注目されている。本研究では腫瘍形成型肝内胆管癌における MUC1 の発現状況と予後因子としての意義を検証した。

〔対象および方法〕

1986 年 8 月から 1999 年 7 月までに東京女子医科大学消化器病センターにおいて肝切除術を受けた腫瘍形成型肝内胆管癌の 50 例を対象にその病理学的所見、MUC1 の発現状況を検討し、さらに MUC1 と予後との関係を調査した。MUC1 の発現状況は、切除標本で作製した組織片を MUC1 コア蛋白認識性モノクローナル抗体で免疫染色して評価した。MUC1 と他の病理学的因子を共変量とした COX 比例ハザード法による多変量解析によって、MUC1 が独立した予後因子として評価できるかどうか統計学的に検討した。

〔結果〕

MUC1 発現は 50 例中 38 例 (76%) に認めた。発現形式は脈管の細胞膜表面にのみ発現した 18 例 (管腔型) と細胞質内にも発現した 20 例 (細胞質型) に分類できた。管腔型の術後 1, 3, 5 年生存率はそれぞれ 87.5, 65.8, 49.4% で、細胞質型では 46.6, 13.3, 6.7% で、MUC1 発現を認めなかった症例では 58.3, 43.8, 43.8% であった。細胞質型の術後生存率は管腔型に比較して有意に低率であった。多変量解析では腫瘍径、組織学的分化度、肝内転移、MUC1 発現がそれぞれ独立した予後因子であると判定された。

〔考察〕

腫瘍形成型肝内胆管癌の組織では症例毎に MUC1 の発現部位に違いがあることがわかり管腔型と細胞質型に分類できた。管腔型は比較的予後が良いが、細胞質型は術後生存率が有意に低率で悪性度が高いと思われた。現在、肝内胆管癌に対して種々の免疫療法が試行されているが、細胞質型では腫瘍細胞内に過剰発現した MUC1 を標的分子としたリンパ球移入療法やワクチン療法などの効果が期待できるのではないかと思われた。

〔結論〕

腫瘍形成型肝内胆管癌において MUC1 発現の評価は術後免疫療法などの治療法選択、また術後予後の推定に非常に有用であると考えられる。

論文審査の要旨

近年、癌細胞の性質の判断として MUC1 が腫瘍関連抗原の一つとして注目されてきている。本論文では腫瘍形成型肝内胆管癌での MUC1 の発現の臨床的意義についての検討が行われた。

腫瘍形成型肝内胆管癌の 76% に MUC1 の発現が認められたが、その発現の状態から管腔型と細胞質型に区分された。両者の術後予後の検討では管腔型の方が予後が良いとの結果が得られた。また近年 MUC1 を標的分子としたリンパ球を用いた免疫療法が臨床にも導入されてきているが、MUC1 の発現評価が大きく影響すると考えられる。

51

氏名(生年月日)	天 野 裕 之
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	乙第 2352 号
学位授与の日付	平成 18 年 1 月 20 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)
学位論文題目	Absence of recipient CCR5 promotes early and increased allospecific antibody responses to cardiac allografts (心臓移植において CCR5 の欠損はより早く、より増加したドナー特異的な抗体産生を誘導する)
主論文公表誌	Journal of Immunology 第 174 巻 第 10 号 6499-6508 頁 2005 年
論文審査委員	(主査) 教授 東間 紘 (副査) 教授 内山 竹彦, 山口 直人

論文内容の要旨

〔目的〕

今までの研究で、ケモカインおよびケモカインレセプターが臓器移植における拒絶反応に関わっていることが示されてきた。以前 Mig に対するポリクローナル中和抗体を用いた実験の中で、コントロール群に比べて著明に延長された移植臓器の中に、より増加した CCR5 の発現を見た。このため、この CCR5 の臓器移植における役割を調べるために今回の研究がなされた。

〔対象および方法〕

MHC full mismatch である系統の A/J (H-2^a), C57BL/6 (H-2^b) を用いて心臓移植を行った。また、CCR5 欠損マウス(背景は C57BL/6)を用いた。心臓移植後、移植臓器の生着日数を調べ、脾臓および移植心の中の細胞における経時的な CCR5 の発現の変化を CD4, CD8 T cell に分けて追った。また移植されたマウスにおける免疫反応を測定するために脾臓を取り出し、ELISPOT を用いてその中の IFN- γ 産生細胞を測定した。拒絶されたときの臓器を取り出し、これに対して免疫染色を行った。経時的に血清を採取し、その中に含まれる抗体量を FACS を用いて測定した。

〔結果〕

A/J から C57BL/6 に移植したマウスが 8~10 日で拒絶されたのに対し CCR5 欠損マウスに移植されたものは 9~11 日と、ほとんど延長しなかった。ところがこの時の組織を見ると、CCR5 欠損マウスに移植された臓器の方が有意に細胞浸潤は少なかった。また ELISPOT で脾臓での免疫反応を見ると、IFN- γ 産生細胞も CCR5 欠損マウスの方が有意に少なかった。この CCR5 欠損マウスに見られた細胞浸潤の減少と IFN- γ 産生細胞の減少は、抗体