

論文内容要旨

論文題目

樹状細胞腫瘍の免疫表現型と細胞周期関連マーカーの解析

責任分野： 病理病態学分野 講座

氏名： 折居 智彦

【内容要旨】 (1,200字以内)

【背景】樹状細胞(DC)は、T細胞への抗原提示細胞である。現在 DC 由来の腫瘍として、ランゲルハンス細胞組織球症(LCH)、ランゲルハンス細胞肉腫(LCS)と指状嵌入細胞肉腫(IDCIS)の3つが分類されている。LCHは、かつて Histiocytosis X として知られたまれな疾患である。DC の一つ、ランゲルハンス細胞(LC)の病的増殖性疾患としてとらえられている。ランゲルハンス細胞肉腫(LCS)は病理学的に悪性所見を示す LC の増殖であり、LCH の高悪性度疾患と考えられている。指状嵌入細胞肉腫(IDCIS)もまた DC の一つである指状嵌入細胞(IDC)由来と考えられている腫瘍であり、どちらも非常にまれな疾患であるため、現在も各疾患の特徴について十分な検討はなされていない。今回、これらの各 DC 腫瘍を鑑別するため、免疫表現型と細胞周期関連マーカー、転写活性に関わるアセチル化 histone H3、および癌抑制遺伝子 p53 の発現を評価した。さらに、各腫瘍内への CD123 陽性 plasmacytoid DC と FOXP3 陽性制御性 T 細胞の浸潤を評価した。

【方法】17名のLCH、4名のLCS、4名のIDCS症例のパラフィン包埋切片を使用した。免疫染色でDC関連マーカーのS-100蛋白、CD1a、Langerin、Fascin、DEC-205、DC-SIGN、細胞周期関連マーカーのproliferating cell nuclear antigen、cyclin A、cyclin B1、およびアセチル化 histone H3、p53の腫瘍細胞中の発現率を調べた。腫瘍内に浸潤するCD123陽性細胞とFOXP3陽性細胞の数を測定した。

【結果】LCHとLCSはS-100蛋白、CD1a、Langerin、FascinとDEC-205に陽性であり、同様の表現型であった。IDCSはS-100蛋白、Fascinに陽性、Langerinには陰性で、CD1a、DEC-205は4例中2例で陽性だった。また、通常LCには発現しないDC-SIGNも、各腫瘍の多くで陽性であった。proliferating cell nuclear antigen、cyclin A、cyclin B1の発現率は、いずれもLCS、IDCSでLCHより有意に高く、アセチル化 histone H3もLCS、IDCSでLCHより有意に高かった。またp53はLCHよりもLCSに高発現していた。CD123陽性 plasmacytoid DCとFOXP3陽性制御性T細胞の腫瘍内への浸潤は、LCH、IDCSよりもLCS症例で有意に多く見られた。

【結語】DC-SIGNとDEC-205がDC腫瘍の多くに発現することが確認され、DC腫瘍の診断に有効であると考えられた。LCHおよびLCSとIDCSを鑑別するのに、Langerinの免疫染色が有効であった。細胞周期関連マーカー、アセチル化 histone H3とp53の発現率は、DC腫瘍の良悪性の鑑別に有用であった。以上のことが、今回の実験で初めて明らかとなった。

平成19年1月30日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：折居智彦

論文題目：樹状細胞腫瘍の免疫表現型と細胞周期関連マーカーの解析

審査委員： 主査 折居智彦 (印)
副査 浅尾裕信 (印)
副査 早川 (印)

審査終了日：平成19年1月30日

論文審査結果要旨

樹状細胞由来の腫瘍は、ランゲルハンス細胞組織球症、ランゲルハンス細胞肉腫と指状嵌入細胞肉腫の3つに分類されている。これら腫瘍はいずれも非常にまれなため、現在でも各疾患の病理学的特徴について十分に検討されているとはいえない。

折居智彦君は今回この点に注目し樹状細胞由来の腫瘍であるランゲルハンス細胞組織球症、ランゲルハンス細胞肉腫と指状嵌入細胞肉腫を組織学的に鑑別診断するための方法を検討した。対象はランゲルハンス細胞組織球症17例、ランゲルハンス細胞肉腫4例と指状嵌入細胞肉腫4例である。パラフィン包埋切片を使用し、免疫染色ではDC関連マーカーのS-100蛋白、CD1a、Langerin、Fascin、DEC-205、DC-SIGN、細胞周期関連マーカーではproliferating cell nuclear antigen、cyclin A、cyclin B1、および転写活性に関わるアセチル化 histone H3、癌抑制遺伝子 p53 の腫瘍細胞中の発現率を調べた。さらに腫瘍内に浸潤するCD123陽性 plasmacytoid 樹状細胞と FOXP3 陽性制御性 T 細胞の数を測定した。その結果、ランゲルハンス細胞組織球症とランゲルハンス細胞肉腫はS-100蛋白、CD1a、Langerin、Fascin と DEC-205 に陽性であり、両者は同様の表現型であった。指状嵌入細胞肉腫はS-100蛋白、Fascin に陽性であり、Langerin には陰性で、CD1a、DEC-205 では4例中2例で陽性であった。また、通常ではランゲルハンス細胞組織球症に発現しない DC-SIGN も、ランゲルハンス細胞肉腫と指状嵌入細胞肉腫の多くで陽性であった。細胞周期関連マーカーの発現率は、ランゲルハンス細胞肉腫と指状嵌入細胞肉腫でランゲルハンス細胞組織球症より有意に高かった。p53 はランゲルハンス細胞組織球症よりランゲルハンス細胞肉腫で高発現していた。CD123 陽性 plasmacytoid 樹状細胞と FOXP3 陽性制御性 T 細胞の腫瘍内への浸潤は、ランゲルハンス細胞組織球症と指状嵌入細胞肉腫よりランゲルハンス細胞肉腫で有意に多く見られた。

以上の結果より、折居智彦君は、DC-SIGN と DEC-205 が樹状細胞由来の腫瘍の診断に有効であること、ランゲルハンス細胞組織球症とランゲルハンス細胞肉腫の2つと指状嵌入細胞肉腫を鑑別するのに Langerin の免疫染色が有効であること、細胞周期関連マーカー、アセチル化 histone H3 と p53 の発現率が樹状腫瘍の良性と悪性の鑑別に有用であることを示した。これらの結果はランゲルハンス細胞組織球症、ランゲルハンス細胞肉腫と指状嵌入細胞肉腫の鑑別診断を行う上で重要な情報を与えた。審査会はこれらの点を高く評価し本論文が博士号(医学)を授与するのに十分値すると判定した。