

審査の結果の要旨

氏名 柴原純二

本研究は胃癌の中で独特の一群を形成する EB ウイルス関連胃癌について、その臨床的・病理組織学的特徴を再検討し、従来より知られている間質浸潤細胞の性質、腫瘍の進展に果たす意義の解明と、腫瘍の発生および免疫回避に重要と思われる抗アポトーシス機構の解明を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1.1990 年から 1997 年までに東京大学医学部付属病院で外科的切除を受けた胃癌手術材料約 900 例を、EBER in situ hybridization 法により検討した結果、胃癌の EBV 陽性率、EBV 陽性胃癌の臨床的・病理組織学的特徴は従来の報告とほぼ矛盾しない結果であった。その中で、EBV 陽性胃癌ではリンパ節転移が低率な傾向にあり、早期癌では転移が認められないという結果が得られた。リンパ節の郭清を含めた治療方法の選択にあたり、EBV 感染の有無が臨床的意義を有しうることが示された。

2.深達度・組織型を同じくした EBV 陽性、陰性胃癌各 30 例について、間質浸潤細胞の性質・浸潤密度を免疫組織学的手法により検討したところ、EBV 陽性胃癌では間質への炎症細胞浸潤が有意に高密度にであり、特に CD8 陽性細胞の浸潤が高密度であることが示された。EBV 陽性の進行胃癌について、炎症細胞の浸潤密度と腫瘍の進行度の関係を検討したところ、間質に高密度の炎症細胞を伴う群ではリンパ節転移が低率で、臨床病期が I/II 期にとどまるものが多いことが示され、間質に高密度の炎症細胞浸潤を誘導することが腫瘍進行の抑止力となる可能性が示された。

3.手術材料を対象とした抗 ss-DNA 抗体を用いた免疫組織学的検討から、EBV 陽性胃癌では陰性胃癌と比較してアポトーシスが有意に低率であることが示された。このことに関連して、SCID マウス移植胃癌細胞株 (EBV 陽性 1 株、陰性 3 株) を対象とした gene chip 法を用いた検討から、抗アポトーシス関連遺伝子の中で、cIAP2 の発現の亢進が EBV 陽性株でのみ認められた。EBV 陽性株での cIAP2 mRNA および蛋白の発現の亢進は、それぞれ Northern blot 法、Western blot 法にて確認された。

5.EBV が胃癌と同様の潜在感染状態を示す Burkitt リンパ腫で、感染との関連が指摘されている bcl-2 およびその関連遺伝子の発現には、gene chip 法、Western blot

法、免疫組織学的検討からも有意な差は認められなかった。

以上、本論文は、従来不明であった胃癌における EBV 感染の臨床的意義、さらに EBV 関連胃癌の抗アポトーシス機構の一部を明らかにした。EBV 関連胃癌に独自の治療の可能性を指摘するとともに、腫瘍の発生および免疫回避機構の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。