

## [課程—2]

### 審査の結果の要旨

小島 聡子

本研究はヒトパピローマウイルス (human papillomavirus: HPV) 感染や子宮頸癌前駆病変 (cervical intraepithelial neoplasia: CIN) の制御において重要な役割を果たしていると考えられる子宮頸部局所粘膜免疫能に着目し、子宮頸部リンパ球を用いて HPV 特異的、非特異的粘膜免疫能と CIN 退縮を検討したもので、以下の結果を得ている。

1. 子宮頸部粘膜担当細胞の構成をフローサイトメトリーにて解析し、末梢血との違いを明らかにした。子宮頸部では細胞性免疫が優位であること、B 細胞がほとんど存在しないことが示された。
2. 腸管で誘導された帰巢受容体陽性のリンパ球の存在を示し、さらに粘膜リンパ球に発現したインテグリン $\alpha 4\beta 7$ は子宮頸部上皮内ではインテグリン $\alpha E\beta 7$ に変換されていることを示した。
3. 子宮頸部におけるインテグリン $\beta 7$  陽性粘膜リンパ球と CIN 自然退縮が関連することを示し、インテグリン $\alpha E\beta 7$  陽性 T 細胞は CD8 陽性 T 細胞などよりも重要なエフェクター機能を有している可能性を示した。
4. 無治療例およびレーザー蒸散治療後症例の子宮頸部リンパ球を用いてインターフェロン $\gamma$  ELISPOT 解析を行い、HPV16 型 E7 特異的 Th1 細胞数と CIN 退縮および再発制御の関連を明らかにした。
5. 子宮頸部抑制系粘膜リンパ球(CD4+CD25+Foxp3+制御性 T 細胞、PD1+T 細胞)と CIN 非退縮が関連することを示した。

以上、本研究では子宮頸部局所における粘膜免疫の重要性を明らかにし、子宮頸部粘膜免疫システムが全身性細胞性免疫能に比べてより直接的に CIN 制御に重要な役割を果たしている可能性を示した。本研究を発展させて子宮頸部リンパ球を用いた CIN 自然経過予測・治療後再発予測や、また今後開発が期待される HPV を標的とする分子免疫療法の効果予測・効果判定に利用できると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。