

平成28年3月

## 宮谷幸造 学位論文審査要旨

主査 辻谷俊一  
副主査 梅北善久  
同 齊藤博昭

### 主論文

Increased numbers of IgG4-positive cells in tumors are associated with the progression of gastric cancer

(腫瘍におけるIgG4陽性細胞数の増加は胃癌の進展に関連している)

(著者：宮谷幸造、齊藤博昭、村上裕樹、渡邊浄司、黒田博彦、松永知之、福本陽二、尾崎知博、中山祐二、梅北善久、池口正英)

平成28年 Virchows Archiv 掲載予定

### 参考論文

1. Tumor infiltration pattern into the surrounding tissue has prognostic significance in advanced gastric cancer

(周囲組織への腫瘍の浸潤様式は進行胃癌において予後予測因子となる)

(著者：齊藤博昭、宮谷幸造、高屋誠吾、黒田博彦、松永知之、福本陽二、尾崎知博、池口正英)

平成27年 Virchows Archiv 467巻 519頁～523頁

# 学 位 論 文 要 旨

Increased numbers of IgG4-positive cells in tumors are associated with the progression of gastric cancer

(腫瘍におけるIgG4陽性細胞数の増加は胃癌の進展に関連している)

IgG4は、IgGの4つのサブクラス全体の3～6%を占める最も少ない免疫グロブリンで、従来はそれほど注目されてこなかったサブクラスである。しかしながら近年、血清IgG4高値や罹患臓器へのIgG4陽性形質細胞の著しい浸潤を特徴とするIgG4関連疾患という疾患概念が提唱され注目を集めている。

## 方 法

当科で胃切除を行った胃癌症例を対象に、IgG4と形質細胞に特異的な細胞表面抗原であるCD138に対する免疫組織染色を行い、腫瘍部と正常部におけるIgG4およびCD138陽性細胞数をカウントし、臨床病理学的因子や予後との関連を検討した。さらに、胃癌症例とコントロール症例において、血清IgG4値をELISA法にて測定して進行度との関連を検討した。胃癌症例では術前に加えて術後1か月時点においても測定を行い、術前後における変化を検討した。

## 結 果

正常部においては腫瘍部と比較して有意に多くのCD138陽性細胞を認めた。一方で、腫瘍部においては正常部と比較して有意に多くのIgG4陽性細胞を認めた。腫瘍部に存在するIgG4陽性細胞の大部分はCD138陽性であった。臨床病理学的因子との関連では、進行癌症例、リンパ節転移、リンパ管侵襲および静脈侵襲陽性症例、肉眼型で3型・4型などの浸潤型症例の腫瘍部において有意に多くのIgG4陽性細胞を認めた。IgG4陽性細胞数と予後との比較では、IgG4陽性細胞数高値群 ( $\geq 10$ ) の予後は低値群 ( $< 10$ ) と比較して有意に不良で、多変量解析では深達度とともにIgG4陽性細胞数が独立した予後因子であった。一方で血清IgG4値に関しては、進行癌症例ではコントロール群と比較して術前血清IgG4値は有意に低値であった。また、術後血清IgG4値は術前値と比較して有意に上昇していた。

## 考 察

IgG4およびCD138に対する免疫組織染色での検討では、正常部においては腫瘍部と比較し

て有意に多くのCD138陽性細胞を認める一方で、腫瘍部においては正常部と比較して有意に多くのIgG4陽性細胞を認めた。また、IgG4陽性細胞の大部分がCD138陽性であることから、腫瘍内に存在するIgG4陽性細胞は形質細胞であることが確認された。このIgG4陽性細胞数は深達度、リンパ節転移、リンパ管侵襲および静脈侵襲などの臨床病理学的因子と関連していた。これらの結果から、腫瘍内に存在する形質細胞はIgG4を産生するよう偏向を持たされており、IgG4陽性細胞数は腫瘍進展に関わっていることが示唆された。実際に、IgG4陽性細胞数と予後との比較では、IgG4陽性細胞数高値群の予後は低値群と比較して有意に不良で、多変量解析を行うと深達度とともにIgG4陽性細胞数が独立した予後因子であった。

腫瘍部においてIgG4陽性細胞が多く存在する理由として、癌微小環境が局所においてIgG4陽性細胞を誘導する可能性が考えられる。抑制性サイトカインであるインターロイキン10 (IL-10) は、主に制御性T細胞により産生され、IgG4陽性形質細胞を誘導することが知られている。過去に当科からも、胃癌組織中ではIL-10が産生されていることや、血清IL-10値がコントロール群と比較して胃癌患者群で高い傾向にあることを報告している。さらに胃癌組織中および胃癌患者の血液中では、コントロール群と比較して有意に多くの制御性T細胞が存在することも報告されている。以上から、今回の検討で認められた胃癌組織中のIgG4陽性細胞の増加にIL-10によるIgG4陽性形質細胞の誘導が関与している可能性が示唆される。一方で癌微小環境がIgG4陽性形質細胞を遊走させる可能性も考えられる。この点に関しては、今回の検討で術前血清IgG4値が進行癌症例ではコントロール群と比較して有意に低値であったことや、胃癌症例における術後血清IgG4値は術前値と比較して有意に上昇し、コントロール群とほぼ同様の値となっており、この結果はIgG4陽性形質細胞の腫瘍局所への遊走の仮説を支持する結果と考えている。これらの点に関しては今後、更なる検討が必要と考えられる。

IgG4の機能に関しては不明な点が多い。これまでにメラノーマのマウスモデルにおいて、IgG1の持つ殺腫瘍能力をIgG4が有意に抑制するという報告がある。本研究でも腫瘍部におけるIgG4陽性細胞数が独立した予後因子であったことから、腫瘍局所に存在するIgG4陽性細胞により抗腫瘍作用が抑制され、結果として腫瘍進展につながった可能性が示唆される。

## 結 論

腫瘍組織中のIgG4陽性細胞数の増加が、胃癌の進展に関する一つの主要なメカニズムである可能性が示唆された。これらのメカニズムをさらに詳細に解明し、今後の新たな治療方法の開発につなげたいと考えている。