増永　愛子　氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Pathological and clinical relevance of selective recruitment of Langerhans cells in the respiratory bronchioles of smokers

（喫煙者におけるランゲルハンス細胞の呼吸細気管支への選択的な集簇と病理学的及び臨床的関連性）

喫煙はランゲルハンス細胞などの炎症細胞を気道や肺実質に誘導し、気腫や線維化といった組織学的変化を来たす。本研究の目的は、喫煙者の肺におけるランゲルハンス細胞の分布の評価を行い、臨床所見や病理学的所見との関連について検討し、喫煙と呼吸細気管支領域へのランゲルハンス細胞の集簇との関連を明らかにすることである。肺癌を含む肺疾患に対して肺切除術を施行した 53 例の患者を対象とした。肺癌などの手術の対象となった病変から十分離れた末梢肺組織において、組織学的、免疫組織学的解析を用いてCD1a陽性ランゲルハンス細胞を同定し、ランゲルハンス細胞の肺における分布および末梢肺組織の病理学的変化を検討した。臨床所見は患者の診療録より抽出した。臨床所見、病理学的所見、CD1a 陽性ランゲルハンス細胞の分布について検討した。

対象 53 例のうち 35 例が喫煙者で、18 例が非喫煙者であった。呼吸細気管支領域のランゲルハンス細胞数は、喫煙者において非喫煙者と比較して有意に多かった（$p < 0.001$）。呼吸細気管支より中枢に位置する膜性細気管支領域のランゲルハンス細胞数は喫煙者、非喫煙者で差がなかった。喫煙者の中では、胸部 CT 所見上、軽度の肺気腫の症例では肺気腫を認めない症例と比較して呼吸細気管支領域のランゲルハンス細胞数が多かった（$p < 0.01$）。喫煙者を呼吸細気管支領域のランゲルハンス細胞数の中央値で 2 群に分けた場合、ランゲルハンス細胞が多い群では、喫煙と関連した肺の病理学的変化である呼吸細気管支炎、末梢の線維化、マクロファージ集簇、喫煙関連の間質の線維化の所見が多かった。喫煙指数と呼吸機能検査は両群間に差はなかった。

以上の結果から、喫煙によりランゲルハンス細胞が呼吸細気管支領域に選択的に誘導され、誘導されるランゲルハンス細胞の数と喫煙と関連する肺の病理学的変化の関連が証明された。呼吸細気管支領域のランゲルハンス細胞の多い群と少ない群で喫煙指数に差がなかったことから、今回関連が証明された病理学的変化は、喫煙の暴露量に依存するものではなく、ランゲルハンス細胞がそれらの病理学的変化に関与している可能性が考えられた。

審査においては、ランゲルハンス細胞の由来や遊走のメカニズム、ランゲルハンス細胞の増殖能、細胞数カウントの評価方法と基準の設定、統計方法とその解釈、禁煙期間の影響、過去の動物実験データとの整合性、煙に含まれる化学物質と性状、タバコの種類による影響などについての質疑がなされ、申請者より概ね適切な回答がなされた。

本研究は、喫煙者ではランゲルハンス細胞が呼吸細気管支領域へ選択的に集簇することを明らかにした研究であり、またランゲルハンス細胞の集簇は喫煙と関連した肺の病理学的変化をもたらす可能性を見出したものである。医学の発展に貢献する有意義な研究であり、学位授与に値する研究として評価された。

審査委員長　細胞病理学担当教授　菰原義弘