Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（医学）
学位記番号	第　１０３３　号
氏　　名	葛 岩
授与年月日	平成 26 年 3 月 25 日
学位論文の題名	Distinctive Immunoglobulin VH Gene Features of Cutaneous Marginal Zone Lymphomas in Asian Cases （アジア人皮膚辺縁帯リンパ腫における独特な免疫グロブリン VH 遺伝子の特徴） British Journal of Dermatology (accepted for publication)
論文審査担当者	主査：　森田 明理 副査：　岡本 尚，稲垣 宏

論　文　内　容　の　要　旨

皮膚辺縁帯リンパ腫は後胚中心起源のまれな腫瘍であり、40 才以上の成人に多く、性差はなく、予後は良好である。皮膚は最も重要な免疫防御器官の一つであり、辺縁帯リンパ腫はその発生に慢性炎症が深く関与することから、皮膚辺縁帯リンパ腫は環境的、地理的因子と関連していると考えられている。ヨーロッパ症例の中にはボレリア感染が腫瘍発生に関連している症例が報告されているが、アジア人症例でボレリア感染との関連を示す症例は稀である。免疫グロブリン遺伝子 VH 領域の解析は腫瘍 B 細胞の免疫的性質を明らかにするために有用であり、腫瘍が特有な VH 遺伝子を使用していれば、それは腫瘍発生に特有な抗原刺激が関与していることを示唆する。また体細胞超突然変異は胚中心ないし後胚中心起原の B 細胞の分子マーカーである。われわれはアジア人における皮膚辺縁帯リンパ腫の免疫学的な特徴を明らかにするために、アジア人症例 23 例を用いて腫瘍 VH 遺伝子の塩基配列を決定し、解析した。得られたデータは既報のヨーロッパ症例および米国症例のデータと比較した。

アジアの症例で用いられた VH 遺伝子は VH3(19 症例)と VH4(4 症例)ファミリーに属していた。VH3-23 は 5 例で用いられ、VH3-7 と VH3-21 がそれぞれ 3 例で用いられていた。これら 3 つの VH 遺伝子は症例全体のほぼ半分（11/23 例）を占めた。次いで VH3-11 と VH3-30(それぞれ 2 例)が用いられていた。VH 遺伝子の体細胞超突然変異率はいろいろで、0.0%から 14.9%に及んでいた。6 例において変異率は 2%以下で、これらの症例では変異が陰性と考えられた。ヨーロッパ症例と比較すると、アジア人症例での VH 遺伝子は上記 3VH 遺伝子(VH3-23、VH3-7、VH3-21）に有意に偏っており、また体細胞超突然変異が陰性の症例が有意に多かった。これらの違いはアジア症例とアメリカ症例との比較では明らかではなかった。

以上からアジア人皮膚辺縁帯リンパ腫ではヨーロッパ人とは異なる抗原的刺激がリンパ腫発生に関与していることが示唆された。またヨーロッパ症例では全症例が体細胞超突然変異陽性であったのに比較して、アジア人症例では 6/23 症例で体細胞超突然変異が陰性であった。一般にこの変異は胚中心で起きるが、T 細胞非依存性に胚中心外で起きる経路も示唆されており、その経路を経て成熟した B 細胞の体細胞変異率は非常に低い。このことから、理由は明らかではないが、アジア人症例の中には胚中心を経由しない B 細胞が腫瘍起源となっている可能性が考えられた。

論文審査の結果の要旨

【背景と目的】皮膚辺縁帯リンパ腫は後胚中心起源のまれな腫瘍であり、40 才以上の成人に多く、性差はなく、予後は良好である。皮膚は最も重要な免疫防御器官の一つであり、辺縁帯リンパ腫はその発生に慢性炎症が深く関与することから、皮膚辺縁帯リンパ腫は環境的、地理的因子と関連していると考えられている。ヨーロッパ症例の中にはボレリア感染が腫瘍発生に関連している症例が報告されているが、アジア人症例でボレリア感染との関連を示す症例は稀である。免疫グロブリン遺伝子 VH 領域の解析は腫瘍 B 細胞の免疫的性質を明らかにするために有用であり、腫瘍が特有な VH 遺伝子を使用していれば、それは腫瘍発生に特有な抗原刺激が関与していることを示唆する。また体細胞超突然変異は胚中心ないし後胚中心起原の B 細胞の分子マーカーである。

【方法】著者らはアジア人における皮膚辺縁帯リンパ腫の免疫学的な特徴を明らかにするために、アジア人症例 23 例を用いて腫瘍 VH 遺伝子の塩基配列を決定し、解析した。得られたデータは既報のヨーロッパ症例および米国症例のデータと比較した。

【結果】アジアの症例で用いられた VH 遺伝子は VH3(19 症例)と VH4(4 症例)ファミリーに属していた。VH3-23 は 5 例で用いられ、VH3-7 と VH3-21 がそれぞれ 3 例で用いられていた。これら 3 つの VH 遺伝子は症例全体のほぼ半分（11/23 例）を占めた。次いで VH3-11 と VH3-30(それぞれ 2 例)が用いられていた。VH 遺伝子の体細胞超突然変異率はいろいろで、0.0%から 14.9%に及んでいた。6 例において変異率は 2%以下で、これらの症例では変異が陰性と考えられた。ヨーロッパ症例と比較すると、アジア人症例での VH 遺伝子は上記 3VH 遺伝子（VH3-23、VH3-7、VH3-21）に有意に偏っており、また体細胞超突然変異が陰性の症例が有意に多かった。これらの違いはアジア症例とアメリカ症例との比較では明らかではなかった。

【考察】以上からアジア人皮膚辺縁帯リンパ腫ではヨーロッパ人とは異なる抗原的刺激がリンパ腫発生に関与していることが示唆された。またヨーロッパ症例では全症例が体細胞超突然変異陽性であったのに比較して、アジア人症例では 6/23 症例で体細胞超突然変異が陰性であった。一般にこの変異は胚中心で起きるが、T 細胞非依存性に胚中心外で起きる経路も示唆されており、その経路を経て成熟した B 細胞の体細胞変異率は非常に低い。このことから、理由は明らかではないが、アジア人症例の中には胚中心を経由しない B 細胞が腫瘍起源となっている可能性が考えられた。

【審査内容】主査の森田教授からは皮膚辺縁帯リンパ腫の診断方法や病理組織学的特徴、細胞表面マーカー・分子マーカー、治療について、さらに今回の検討が日本人と台湾の症例であるが、それらで差が無かったかなど、8項目、第一副査の岡本教授からはVH遺伝子の超突然変異の多寡が特有の抗原刺激に関連すると仮定しているが、過去の論文や実験的なエビデンス、Lyme病の既往との関連など、9項目、第2副査の稲垣教授からはリンパ腫の分類、T細胞リンパ種の分類など、専門分野に関する3項目の質問があった。これらの質問に対して申請者から一部回答に窮するところもあったが、全体として適切な回答が得られ、学位論文の内容を十分に理解していると判断した。本研究は、アジア人皮膚辺縁帯リンパ腫ではVH遺伝子（VH3-23、VH3-7、VH3-21）に有意に偏っており、ヨーロッパ人とは異なる抗原的刺激がリンパ腫発生に関与していることが示唆され、さらに体細胞超突然変異が陰性の症例が有意に多く胚中心を経由しないB細胞が腫瘍起源となっている可能性を示した初めての報告である。よって、これらの新しい知見を報告している本論文の筆頭著者は博士（医学）の学位を授与するに相応しいと判定した。

論文審査担当者　主査　　森田　明理　　副査　　岡本　尚　　稲垣　宏