

氏名	安藤 翠
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 4843 号
学位授与の日付	平成 25 年 9 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)
学位論文題目	<i>A20 (TNFIP3) Deletion in Epstein-Barr Virus-Associated Lymphoproliferative Disorders/Lymphomas</i> (Epstein-Barr virus関連リンパ腫/リンパ増殖性疾患におけるA20の不活性化)
論文審査委員	教授 鶴殿 平一郎 教授 大内 淑代 准教授 池田 正徳

#### 学位論文内容の要旨

A20 (TNFAIP3)は NF- $\kappa$ B 経路の制御因子として知られ、悪性リンパ腫の様々な亜型においてその病態に関与している事が示されている。Epstein-Barr virus (EBV)との関連については classical Hodgkin lymphoma (cHL)や AIDS 関連リンパ腫において報告があり、A20 異常を有する cHL は大部分が EBV 陰性であるのに対し、AIDS 関連リンパ腫においては EBV 陽性症例にも A20 の変異・欠失が認められ、それらは LMP-1 陰性あるいは弱陽性であった。今回、EBV 関連リンパ腫/リンパ増殖性疾患である膿胸関連リンパ腫 (PAL)、節外性 NK/T 細胞リンパ腫鼻型 (NKTL)、高齢者の EBV 陽性大細胞性リンパ腫 (DLBCL-e)、Methotrexate 関連リンパ増殖性疾患 (MTX-LPD)を対象とし、A20 遺伝子の欠失の有無について検討した。A20 probe を用いた FISH 法では PAL 4/13 例 (31%)、NKTL 3/20 例 (15%)、DLBCL-e 1/8 (13%)に A20 遺伝子欠失を認め、PAL において高率であった。MTX-LPD 11 例に A20 の欠失はなかった。A20 欠失例における LMP-1 発現は PAL 4/4 例、DLBCL-e 1/1 例、NKTL 0/3 例であり、A20 欠失症例での LMP-1 発現はその疾患特有の latency pattern に関係していることが示唆された。

#### 論文審査結果の要旨

本研究は Epstein-Barr virus 関連リンパ腫/リンパ増殖性疾患における NF- $\kappa$ B 抑制分子 A20 の不活性化の有無を FISH 法による A20 遺伝子欠失および免疫組織化学染色による A20 発現レベルの低下を指標に病理学的に検討し、さらに EBV 潜伏感染様式をみるために LMP-1 の発現レベルを観察し、A20 不活性化との相関関係を種々のリンパ腫で検討したものである。其の結果、A20 不活性化は膿胸関連リンパ腫において多く認められ、病態に関与する可能性が示唆された。AIDS 関連リンパ腫では A20 遺伝子異常を有する症例の多くが LMP-1 陰性であったものの、膿胸関連リンパ腫および EBV 陽性大細胞性リンパ腫では LMP-1 陽性例でも A20 遺伝子欠失を認めており、LMP-1 発現と A20 遺伝子異常の相関は高くないと判断された。即ち、A20 遺伝子異常に伴う NF- $\kappa$ B の活性化と LMP-1 発現に伴う NF- $\kappa$ B の活性化—両者はともにリンパ腫増殖を伴う可能性をもたらすが—お互いに相補的とは言えないことが示唆された。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。