

論文審査の結果の要旨

氏名 高雄さとみ

悪性リンパ腫には、欧米ではB細胞由来のものが多く、Tリンパ腫は比較的稀な疾患である。ところが、アジアでは、Tリンパ腫はBリンパ腫に比べ高頻度で見つかり、民族あるいは地理的要因の関与が考えられ人類学的にも興味の対象となっている。タイ南部において、リンパ腫を含むT細胞の増殖異常症(PTPD/L)が観察されていたが、その原因は不明であった。ガンマヘルペスウイルスの一種である Epstein-Barr ウイルス(EBV)は、人類集団に遍く分布するものの、関連する細胞増殖性疾患の分布は、民族で異なる場合が多く関心を集めていた。PTPD/L患者の腫瘍細胞の一部に、EBV 転写 RNA が確認され、その関与が疑われた。本研究は、PTPD/Lの発症・進行・病態に EBV 及び関連因子がいかにかかわっているかをまとめたものである。

本論文の主文は6つの章から構成されている。第1章で研究全体の背景の説明と位置づけがなされ、第2から5章に研究成果が提示され、第6章が全体のまとめに充当されている。

第1章では、研究対象とした PTPD/L と EBV に関する情報が要約され、悪性リンパ腫の世界分布、EBV の属性、についてこれまでになされてきた研究を中心に本研究の背景が紹介されている。

第2章では、PTPD/LにおけるEBVの動態を血清学的に調べ、疾病の指標となる抗EA-IgG抗体および抗VCA-IgG抗体がPTPD/L患者で有意に高いことを示した($P=0.002$ 、 $P<0.001$)。また、患者末梢T細胞でのEBVゲノムの存在、悪性病変部位の浸潤T細胞におけるEBV転写RNAの存在のように、PTPD/LにおいてEBV感染T細胞が高頻度で検出されることは、本研究の注目すべき結果の1つであり、EBVがPTPD/Lで重要な役割を果たしていることを示し、本疾患をウイルス側から特徴づけたることが出来た。PTPD/LにおけるEBVの潜伏感染の状態は免疫組織学的検索により、I型とI/II型(LMP1の発現が弱いII型)であることを明らかにした。一方、フローサイトメトリー法による細胞表面抗原の解析では、PTPD/L患者の末梢T細胞がHLA-DR陽性で、それらの細胞が5,806~1,355,582 copies/mg DNAのウイルスゲノムを含有することを示し、PTPD/LとEBVとの関連を明らかにしたことは高い評価を受けた。

第3章と4章では、EBVの関与が明らかとなったPTPD/Lにおいて、診断と予後の予測を目的として患者血漿中でのEBV DNAの検索をおこなっている。通常の定性PCRでは、その頻度はPTPD/L患者と対照群においてそれぞれ100.0%と0.0%であり、DNaseI処理によりEBVゲノムの多くはウイルス粒子由来であることを示した。さらに

定量PCRでは、対照群と比較して患者でウイルスコピー数が高い値を示し（中央値 4906.5 copies/ml、50～9,144,000 copies/ml）（ $P < 0.001$ ）、ウイルスコピー数と予後の重篤さとに相関があることを見いだした。血漿 EBV DNA の定量分析は、患者の予後を予測する上で有用であり、抗体価よりも信頼性の高い PTPD/L の指標になると評価された。

第5章では、EBV-PTPD/L の患者側の要因を探るために、EBV の BCRF1 領域と高い相関性を示すインターロイキン-10 (IL-10) の血中濃度を調べている。患者の血中 IL-10 濃度は対照群と比較して有意に高い値を示し（中央値 52.2 pg/ml、5.0～2998.8 pg/ml）（ $P < 0.001$ ）、血中 IL-10 レベルと予後の重篤さとに相関が見られた。また、EBV-PTPD/L 患者の血漿 EBV DNA と血中 IL-10 レベルは正の相関（ $r_s = 0.360, P = 0.004$ ）を示した。高 IL-10 が遺伝的な背景によるものか、ひいては、EBV-PTPD/L 発症に遺伝的寄与があるのかを調べるため、IL-10 産生量に関与すると言われる IL-10 遺伝子プロモーター領域の 3 つの多型（G-1082A、C-819T、C-592A）について検索したが、特定の遺伝子型・ハプロタイプの関与は否定された。血中 IL-10 の測定が、患者の予後を予測する上で有用なマーカーと考えられたことは、医療分野への応用という点でも期待される。

本論文は石田貴文他との共同研究に基づいている。石田は指導教員として、その他の共同研究者は検体収集・記載・診断の立場から共著者として参画している。本論文の実験・解析は論文提出者が終始主体となっておこない、その論文への寄与は十分と判断される。

したがって、博士（理学）の学位を授与できると認める。