

氏名(本籍) 石毛 俊幸(東京都)  
学位の種類 博士(歯学)  
学位記番号 乙 第616号  
学位授与日 2015年3月31日  
学位授与の要件 博士の学位論文提出者(学位規程第11条第3項該当者)  
学位論文題目 頭頸部領域でのメソトレキサート及び加齢性 Epstein-Barr Virus 関連リンパ増殖性疾患における Activation-induced Cytidine Deaminase の過剰発現  
論文審査委員 (主査) 教授 草間 薫  
(副査) 教授 坂下 英明  
(副査) 教授 大森 喜弘  
(副査) 教授 天野 修

### 論文内容の要旨

Activation-induced cytidine deaminase (AID)は、遺伝子に直接変異を導入する機能を持つ酵素である。生理的条件下では特に二次リンパ組織の胚中心の活性化B細胞にのみ発現し、抗体成熟における免疫グロブリン遺伝子のクラススイッチ組み換えや体細胞高頻度突然変異に重要な役割を担っている。最近の研究では、AIDの発現制御機構の破綻“いわゆるAIDの異常発現”がBurkittリンパ腫を含めたB細胞系の悪性リンパ腫の発生を誘導するとして注目されている。しかしながら悪性リンパ腫との鑑別が重要なリンパ増殖性疾患[lymphoproliferative disorders (LPDs)]におけるAID発現に関して、臨床病理組織学的観点から研究した報告はなく不明な点が多い。

そこで本研究では、口腔を含む頭頸部領域に発生したLPDs[MTX-related EBV associated LPDs (MTX-LPDs), Age-related EBV associated LPDs (Age-LPDs)]とびまん性大細胞型B細胞リンパ腫[diffuse large B-cell lymphomas (DLBCLs)]におけるAIDおよびLMP-1発現の相違について明らかにすることを主な目的とした。検索対象は、MTX-LPDs 17例、Age-LPDs 2例、DLBCLs 10例、扁桃粘膜 17例、反応性リンパ節 10例とし、合計で56例のホルマリン固定パラフィン包埋組織材料を用いた。Immunohistochemistryにて、AIDおよびLMP-1発現について検討し、*in situ* hybridizationにて、EBV-encoded small RNA (EBER)の検出を試みた。AIDの高発現症例は、DLBCLs(20.0%)に比較して、LPDs(89.5%)で割合が多いことが分かった。LMP-1およびEBER発現についても、DLBCLs(10.0%, 20.0%)に比較して、LPDs(68.4%, 94.7%)で多い傾向が示された。以上の結果より、LPDsにおけるAIDの過剰発現は癌化への一過程で生じる現象と考えられ、生検組織でのAID発現程度が、LPDsとDLBCLsとの鑑別指標に成り得ることが示唆された。

### 論文審査および試験結果の要旨

本研究は、頭頸部領域におけるメソトレキサート及び加齢性 Epstein-Barr Virus (EBV) 関連リンパ増殖性疾患のAID発現について検討したものである。研究結果より、LPDsにおけるAIDの過剰発現は癌化への一過程で生じる現象であるとの新たな一知見を与えている。さらに、生検組織でのAID発現程度が、LPDsとDLBCLsとの鑑別指標に成り得ると結論づけている。申請者 石毛俊幸に対する最終審査は、2015年2月16日、主査 草間 薫 教授、副査 坂下英明 教授、副査 大森喜弘 教授、副査 天野 修 教授の4名により、論文内容について口頭試問によって実施された。また、語学試験は、関連英語文献の読解力について筆記試験を行い、いずれも合格と認めた。よって、申請者 石毛俊幸の本研究論文は、博士(歯学)論文として十分要件を満たし、臨床医学への新たな知見も含まれており価値あるものと判定した。