

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 第 1157 号	氏 名	大谷 真紀
論文審査担当者	主 査 小泉 知展 副 査 中山 淳 ・ 奥山 隆平		

(論文審査の結果の要旨)

多発性骨髄腫(Plasma cell myeloma: PCM)は骨髄における腫瘍性形質細胞の異常増加によって定義される血液悪性腫瘍であり、診断においては、腫瘍細胞の産生する monoclonal な異常グロブリンの同定が必要とされ、免疫グロブリン軽鎖の免疫組織学的検索による monoclonality の確認が診断上重要である。しかし、免疫グロブリンは血清中にも存在するため、軽鎖の免疫染色はしばしば判定が難しいことがある。腫瘍性形質細胞と非腫瘍性形質細胞は、フローサイトメトリー検査での細胞表面マーカー発現の違いや、ゲノム分析でのメチル化の違いなども知られているが、それぞれ日常検査での適応には限界がある。哺乳類におけるシトシン 5-position の異常メチル化(5-メチル化シトシン:5-mC)は癌の epigenetic な特徴としてよく知られている。5-mC は TET family 蛋白、Fe²⁺、 α -ケトグルタル酸などを介した酸化によって 5-ヒドロキシメチル化シトシン(5-hmC)に転換され、5-hmC 免疫組織学的発現の低下はいくつかの癌および造血器悪性腫瘍で生じることが知られている。他の固形腫瘍・造血器腫瘍において、5-hmC の発現低下が悪性腫瘍のマーカーのひとつとして報告されていることから、今回 5-hmC の免疫組織化学(IHC)が、腫瘍性形質細胞・非腫瘍性形質細胞の鑑別における診断手法として応用可能か評価を行った。

まつもと医療センター松本病院臨床検査科で 2010 年から 2015 年までの間に診断された、31 例の PCM 症例および 14 例の反応性形質細胞増生病変のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックを用いて、IHC により腫瘍性形質細胞と非腫瘍性形質細胞における 5-hmC の発現を比較した。反応性形質細胞増生病例については、診断後少なくとも 2 年以上臨床的に経過情報が得られる症例で、経過中にリンパ腫などの造血器腫瘍の発生を伴わない症例に限定した。5-hmC の IHC を行った標本を検鏡し、茶褐色の核染色を有する細胞は、その染色強度にかかわらず 5-hmC 陽性と評価した。40 倍の対物レンズを使用して、5-hmC と CD138 の両方の IHC 標本の同じ領域の顕微鏡写真を撮影した後、5-hmC 陽性細胞および CD138 陽性細胞の数を盲検条件下で各標本上少なくとも 500 個を目安に手で計測した。

その結果、大谷真紀は次の結論を得た。

1. PCMの腫瘍性形質細胞における 5-hmC陽性細胞の割合は平均 7.6%(2.0~15.9%)と低下しており、対して反応性形質細胞における 5-hmC 陽性細胞の割合は平均 81.5%(71.9~88.0%)とよく保たれていた。
2. 今回の検討においては、発色強度の差による評価を行わなかったにもかかわらず、5-hmC の免疫組織学的発現頻度は、腫瘍性・非腫瘍性形質細胞間において差異があることが明らかになった。

PCM(腫瘍性形質細胞)では、CD138 陽性でかつグロブリン軽鎖の偏りを伴う腫瘍性形質細胞巢において 5-hmC の免疫組織学的発現頻度の低下が見られたことから、5-hmC の免疫染色は、小さなサンプルの場合でも腫瘍性形質細胞と非腫瘍性形質細胞の鑑別に有用であると考えられた。

よって、主査、副査は一致して本論文を学位論文として価値があるものと認めた。