

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	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
論文題目 Lower number of 5-hydroxymethylcytosine-expressing cells in plasma cell myeloma than in reactive plasma cell hyperplasia: A useful immunohistochemical approach for identification of neoplastic plasma cells (多発性骨髄腫では反応性形質細胞過形成と比較して 5-ヒドロキシメチルシトシン発現細胞の減少が見られる。: 腫瘍性形質細胞の同定に有用な免疫組織化学的手法)	
(論文の内容の要旨) 【背景と目的】 多発性骨髄腫 (Plasma cell myeloma:PCM) は、骨髄における形質細胞の異常な増殖によって定義される血液悪性腫瘍であり、その診断には、免疫グロブリン軽鎖の免疫染色またはフローサイトメトリーによる表面マーカー分析が必要であるが、これらは時には困難なことがある。哺乳類におけるシトシン 5-position の異常メチル化 (5-mC) は癌におけるエピジェネティックな特徴としてよく知られている。5-mC は TET family 蛋白、Fe ²⁺ 、 α -ケトグルタル酸などを介した酸化によって 5-hmC に転換され、5-hmC 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 の免疫組織化学が、腫瘍性形質細胞・非腫瘍性形質細胞の鑑別における補助的な診断手法として応用可能か評価を行った。 【方法】 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 例の良性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、免疫組織化学により、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。 【結果】 5-hmC の免疫組織化学では、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集簇巣において 5-hmC 陽性細胞数の減少が見られた。一方、反応性の形質細胞増生巣においては、比較的多くの 5-hmC 陽性細胞が確認された。CD138 陽性形質細胞における 5-hmC 陽性率の平均は、PCM で 7.8%、形質細胞過形成で 81.5% であった。したがって、PCM 標本における 5-hmC 陽性細胞の頻度は、反応性形質細胞過形成における頻度よりも有意に低かった (スチューデントの t 検定により $p < 0.001$)。 【結論】 5-hmC の免疫組織化学では、多発性骨髄腫における腫瘍性形質細胞では陽性細胞が減少している一方で、反応性形質細胞増生巣においてはよく保たれており、5-hmC の免疫組織化学的発現が、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。このことから 5-hmC の免疫組織化学は、フローサイトメトリー解析や免疫グロブリン軽鎖の免疫染色組織化学に適さない僅少な組織検体でも、腫瘍性形質細胞と非腫瘍性形質細胞を区別するのに有用な方法になり得ると考えた。	