

論文内容要旨

論文題目:

非腫瘍性リンパ組織と悪性リンパ腫における collagen modifying enzyme の局在

責任講座： 病理診断学 講座

氏 名： 大江 倫太郎

【目的】 リンパ組織には線維芽細胞様細胞 (fibroblastic reticulum cell; FRC) と濾胞樹状細胞 (follicular dendritic cell; FDC) の 2 種類の間質細胞があり、それぞれコラーゲン生成を介した支持組織の構築と B リンパ球への抗原呈示能を有している。FRC は collagen I, III, IV を、FDC は collagen I, IV を生成/発現しているが、これらの細胞における複数の collagen modifying enzyme (CME) の局在を同時に示し、悪性リンパ腫との比較検討を行った論文はない。本研究では、悪性リンパ腫とその発生母地と推定される非腫瘍性組織の FRC/FDC における 6 種類の CME の発現を比較検討することを目的とした。

【方法】 非腫瘍性リンパ組織として扁桃とリンパ節 (各 5 例) および 59 例の悪性リンパ腫を使用した。非腫瘍性リンパ組織における 6 種類の CME が濾胞辺縁帯、被殻、胚中心、濾胞間領域/傍皮質領域のどの領域に発現されるのかを免疫組織化学的に検討した。次に、FRC のマーカーである transglutaminase II (TGII) および tenascin-C (Tc-C)、FDC マーカーである CD35 および S-100 蛋白と、CME との蛍光二重染色を行い、FRC/FDC がどんな CME を発現しているのかを検討した。さらに悪性リンパ腫における CME、TGII と CD35 の発現を免疫組織化学的に、また逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法で CME mRNA の発現も検討した。

【結果】 CME のうち、prolyl 4-hydroxylase 1 (P4H1)、lysyl hydroxylase 3 (LH3) と protein disulfide isomerase (PDI) が被殻を除く全ての領域に高発現していた。一方、prolyl 4-hydroxylase 3 (P4H3)、prolyl 3-hydroxylase 1 (P3H1) と heat shock protein 47 (HSP47) はいずれの領域でも低発現であった。濾胞辺縁帯、傍皮質/濾胞間領域における多くの FRC に全ての CME が、胚中心における多くの FDC に P4H1、P4H3、LH3、PDI と HSP47 が発現していた。悪性リンパ腫のうちマントル細胞リンパ腫と Hodgkin リンパ腫 (HL) では CME の発現が増強する傾向にあった。一部の Hodgkin & Reed-Sternberg 細胞に P4H1、P4H3、P3H1 と PDI の発現がみられた。全ての悪性リンパ腫に TGII 陽性 FRC が存在し、濾胞関連リンパ腫であるマントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫および一部の HL に CD35 陽性 FDC が混在していた。多くの悪性リンパ腫で、P4H1、P4H3、LH3 および HSP47 の mRNA の発現が確認された。

【考察】 非腫瘍性組織とほとんどの悪性リンパ腫で、P4H1、LH3 および PDI が FRC/FDC に共通して高発現していた。しかし、P3H1 と HSP47 が低発現であり、これらの細胞で実際にコラーゲン生成が完結しているとは考えにくい。多くの悪性リンパ腫では、その発生母地に比べていずれの CME の発現も減少し、リンパ腫細胞が増殖するにつれて CME を持つ FRC/FDC 自体もその数を減らすものと思われる。結節硬化型 HL では例外的に collagen I 生成に関する全ての CME の発現が亢進しており、本腫瘍における線維化を裏付ける所見である。濾胞関連リンパ腫では FDC が主たる間質細胞であったが、特に FL や MCL では、比較的多くの FRC も増生していることが明らかとなった。以上の結果は、非腫瘍性リンパ組織や悪性リンパ腫で CME の発現を検討することにより、FRC/FDC の支持細胞としての役割を評価できることを明らかにした。さらに、一部の濾胞関連リンパ腫では FRC の介在がリンパ腫の組織構築を変化させる可能性が示唆された。

平成 24 年 1 月 13 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 大江 倫太郎

論文題目：非腫瘍性リンパ組織と悪性リンパ腫における collagen modifying enzyme の局在

審査委員：主審査委員

鈴木 氏夫



副審査委員

後藤 薫



副審査委員

山川 光徳



審査終了日：平成 24 年 1 月 10 日

【論文審査結果要旨】

リンパ組織には線維芽細胞様細網細胞 (fibroblastic reticulum cell; FRC) と濾胞樹状細胞 (follicular dendritic cell; FDC) の 2 種類の間質細胞があり、それぞれコラーゲン生成を介した支持組織の構築と B リンパ球への抗原呈示能を有している。本研究はコラーゲン生成に特に着目し、悪性リンパ腫とその発生母地と推定される非腫瘍性組織の FRC と FDC における 6 種類の collagen modifying enzyme (CME) の発現を比較検討した。

その結果、濾胞辺縁帯、傍皮質／濾胞間領域における多くの FRC に全ての CME が、胚中心における多くの FDC に P4H1、P4H3、LH3、PDI と HSP47 が発現していた。悪性リンパ腫のうちマントル細胞リンパ腫と Hodgkin リンパ腫 (HL) では CME の発現が増強し、一部の Hodgkin & Reed-Sternberg 細胞に P4H1、P4H3、P3H1 と PDI の発現がみられた。また、全ての悪性リンパ腫に TGII 陽性 FRC が存在し、濾胞関連リンパ腫であるマントル細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫および一部の HL に CD35 陽性 FDC が混在していた。

以上の結果より、①多くの悪性リンパ腫ではその発生母地に比べていずれの CME の発現も減少し、リンパ腫細胞が増殖するにつれて CME を持つ FRC/FDC 自体もその数を減らすこと、②結節硬化型 HL では例外的に collagen I 生成に関する全ての CME の発現が亢進しており、本腫瘍における線維化を裏付ける結果が得られたことから、非腫瘍性リンパ組織や悪性リンパ腫で CME の発現を検討することにより、FRC/FDC の支持細胞としての役割を評価できることを明らかにした。また、Hodgkin & Reed-Sternberg 細胞が CME を発現しているという新事実を明らかにした。

本研究は、非腫瘍性リンパ組織として扁桃とリンパ節 (各 5 例) および 59 例の悪性リンパ腫標本を使用して、6 種類の CME が濾胞辺縁帯、被殻、胚中心、濾胞間領域／傍皮質領域のどの領域に発現されるのかを免疫組織化学的に検討したものである。これまでに本研究の様に、リンパ腫を含むリンパ系組織における CME の発現を網羅的に検討した研究はなく、また、リンパ系腫瘍組織における支持細胞の役割に着目した独創的な研究である。研究に用いられた方法論およびその手法、考察は適切である。

よって本審査会は、本研究は学位 (医学博士) を十分に値するものと判断した。