

Title	Aberrant expression of immunoglobulin light chain isotype in B lymphocytes from patients with monoclonal gammopathies : isotypic discordance and clonal B-cell excess
Author(s)	織谷, 健司
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37607">https://hdl.handle.net/11094/37607</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	お織	たに	けん	し
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	9	4	7
学位授与の日付	平成	3	年	2
学位授与の要件	学位規則	第	5	条
学位論文題目	Aberrant expression of immunoglobulin light chain isotype in B lymphocytes from patients with monoclonal gammopathies: isotypic discordance and clonal B-cell excess (単クローン性 $\gamma$ -グロブリン血症患者B細胞における免疫グロブリンアイソタイプの表現異常に関する研究)			
論文審査委員	(主査) 教授	垂井清一郎		
	(副査) 教授	木谷	照夫	教授
			平野	俊夫

## 論文内容の要旨

### 【目的】

近年、骨髄腫患者において、M蛋白と同一の isotype を持つ末梢血B細胞の増加 (clonal B-cell excess, CE), あるいは逆にM蛋白と反対の isotype を持つ末梢血B細胞の相対的増加 (isotypic discordance, ID) なる現象が個々の症例において報告されている。CEとIDは一見相反する現象であり骨髄腫における腫瘍進展や宿主調節機構を知るうえで興味深い。

本研究は、骨髄腫ならびにその他の monoclonal gammopathy 患者について、末梢血B細胞 (表面免疫グロブリン陽性細胞)、末梢血循環免疫グロブリン分泌細胞ならびに mitogen により誘導した免疫グロブリン分泌細胞について k- $\lambda$  解析を用い、CE及びIDがどのような症例に認められるかを詳細に分析し、その意義について検討した。

### 【方法】

対象は、monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) いわゆる良性M蛋白血症) 8例、骨髄腫21例 (I期7例、II期8例、III期6例) の計29例で、対照としては健常人9例を用いた。各々の末梢血より比重遠心法にて分離した単核球につき、FACS解析を用いた表面免疫グロブリン (SIg)・plaque forming cell (PFC) assay による免疫グロブリン分泌細胞の k- $\lambda$  解析を行った。

さらに、mitogen (Staphylococcus aureus Cowan I: STA, pokeweed mitogen: PWM) 添加培養後の PFC についても k- $\lambda$  解析を行い、SIg+cell, spontaneous PFC, PWM誘導 PFC 及び STA誘導 PFC につき CE あるいは ID の存在を検討した。また一部の症例で bromodeoxyuridine による S 期細胞同定と細胞内免疫グロブリンによる形質細胞同定の二重染色法で、骨髄形質細胞の labelling index

(LI)を測定し、PFC assay と complement-dependent cytolysis assay を組み合わせた方法により末梢血と骨髄のPFCの表面形質を比較検討した。

#### 【成績】

健常人(n=9)においてk-λ比は、0.91-3.17であった。そこでk型骨髄腫の場合は、k-λ比が4.0以上をCE、0.7以下をIDと定義した。またλ型骨髄腫の場合は、k-λ比が0.7以下をCE、4.0以上をIDと定義した。

MGUS及び骨髄腫症例において以下の結果を得た。

IDはⅢ期骨髄腫寛解例1例とⅠ期骨髄腫(7例中4例)に高頻度に認められたが、MGUSとⅡ・Ⅲ期骨髄腫進行例にはほとんど認められなかった。またIDは、SIg(3例)、spontaneous PFC(3例)、PWM誘導PFC(2例)に認められたが、STA誘導PFCには認められなかった。

一方、CEはⅡ・Ⅲ期骨髄腫には14例中12例と高頻度に認められたが、典型的なMGUSでは全く認められずⅠ期骨髄腫では1例のみに認められた。なお、CE(+)のⅠ期骨髄腫症例は急激に悪化し1年後に死亡した。またCEはSIg(9例)とspontaneous PFC(8例)に認められたが、STA・PWM誘導PFCには認められなかった。

CEの発現様式別に骨髄形質細胞のLIを検討するとCE -/-群(SIg+cell/spontaneous PFC)、+/-群、+or+/+群におけるLIはそれぞれ $0.20 \pm 0.29\%$ 、 $0.44 \pm 0.17\%$ 、 $1.34 \pm 0.43\%$ でありspontaneous PFCレベルでCEの認められる群においてLIは有意に高値を示した。

また、spontaneous PFCでCEが認められた症例では、末梢血PFCは骨髄PFCに比し、CD20・HLA-DRの陽性率が高く、CD38・PCA-1の陽性率が低いことより、末梢血においてより幼若な形質細胞が存在することが明らかとなった。

なお、CEの発現の有無と治療効果の間には明らかな関係は認められなかった。

#### 【総括】

1. IDはⅠ期骨髄腫や寛解例等安定した骨髄腫に特徴的な所見と考えられ、典型的なMGUSには認められなかった。又、IDはSIgのみならずspontaneous PFCやPWM誘導PFCにも認められた。
2. CEは、Ⅱ・Ⅲ期の進行した骨髄腫や進行の速い症例で認められ、腫瘍量や疾患活動性の指標であると考えられた。なおCEはSIgやspontaneous PFCに認められたが、mitogen誘導によるPFCでは認められなかった。
3. 骨髄腫末梢血においてspontaneous PFCレベルでCEを認めた群は、骨髄形質細胞のLIが有意に高値を示した。

### 論文審査の結果の要旨

本研究は、M蛋白血症患者末梢血の表面Ig陽性B細胞の膜型Ig、及びIg分泌細胞、マイトゲン誘導Ig分泌細胞の分泌型IgのL鎖アイソタイプの表現型について詳細に検討し、M蛋白血症におけるIgL

鎖アイソタイプ表現異常とその意義について分析を加えたものである。

本研究によれば、腫瘍量の少ないあるいは進展の遅い骨髄腫や寛解例ではM蛋白L鎖と相反するアイソタイプを持つB細胞が増加しており、しかもこの異常は良性M蛋白血症では認められない。一方進行例ではM蛋白L鎖と同一のアイソタイプを持つB細胞が増加し、末梢血B細胞のさまざまなレベルでの腫瘍クローンの増殖が認められる。このようにM蛋白血症におけるIg L鎖アイソタイプの表現異常が末梢血表面Ig陽性細胞のみならず、さまざまな分化段階のB細胞にも認められ、それが疾患の活動性に関連しているとの知見は本症の病態を考えるうえで有用であり、学位に値する業績と認められる。