The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Role of Epstein-Barr virus in pleural lymphomagenesis
Author(s)	大澤, 政彦
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39507
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

【 81 】

氏　　名	大　澤　政　彦（おお さわ まさ ひこ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医学）
学位記番号	第　12229　号
学位授与年月日	平成8年2月7日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Role of Epstein－Barr virus in pleural lymphomagenesis （胸膜リンパ腫発症における Epstein－Barr ウイルスの役割）
論文審査委員	（主査） 教授 青笹 克之 （副査） 教授 木谷 照夫　教授 北村 幸彦

論文内容の要旨

【目　的】

1987年に我々は胸膜リンパ腫（pyothorax－associated lymphoma；PAL）発症に慢性結核性膿胸（CP）が重要な要因であることを報告した。さらに全国調査により，PALは1）22から55年間（平均33年間）のCPの経過を経て発症する。2）男性優位（性比5.2：1）。3）組織型は全てが瀰慢性非ホジキンリンパ腫（NHL）であり，大細胞型が最も多い。4）ほとんど全てがB細胞性リンパ腫であることを明らかにし，PALがCPという特殊な環境から発症すること，B細胞性リンパ腫がほとんど全てであることからBurkittリンパ腫や後天性免疫不全症候群の患者に発症するB細胞性リンパ腫のようにEpstein－Barrウイルス（EBV）がPAL発症に関与している可能性があり検討する必要性を述べた。1993年2つのグループがそれぞれ4例と5例のPALの腫瘍細胞内にmonoclonalにEBV genomeが認められ，EB nuclear antigen－2（EBNA－2）とlatent membrane protein－1（LMP－1）が発現していることを報告しPAL発症にEBVが関与している可能性を示したが，いずれも少数例であり，また，PALの発症基盤であるCPとEBVとの関係は不明である。そこで全国調査を行い収集したPAL34例とCP16例についてEBVの関与を検討した。

【方　法】

症例は1983から93年に全国9施設で診断治療を受けたPAL34例と近畿中央病院で1983から91年にCPと診断され膿胸壁摘出術を施行された102 例のうち組織標本で中等度から高度のリンパ球浸潤が確認された16例である。両群においてPAL発症時の年齢と膿胸壁手術時の年齢，CP罹病期間に大差なかったが，人工気胸術の既往はPAL群26例（76％），CP群3例（19％）であり，両群に統計学的有意差を認めた（$p = 0.00004$）。これらの症例のパラフィン包埋ブロック（PAL27例，CP16例）または未染色標本（PAL7例）を用い以下の検討を行った。①PALの組織型の決定。②免疫組織染色（ABC法）によるPALのphenotypeの決定。B細胞性マーカーとしてMxpanB（CD20），MB1，LN1（CDw75），LN2（CD74），T細胞性マーカーとしてMT1（CD43），CD3，UCHL1（CD45RO），OPD4を用いた。③EBVの検討（a）polymerase chain reaction（PCR）法：パラフィン包埋ブロックよりDNAを抽出し，β－globinに対するprimerを用いてPCRを行いDNA保存を確認後，EBV BamHI－W 領域に対するprimerを用いEBV genome

の有無を検討した。EBV陽性例にはさらに EBNA－2 領域のprimerを用いsubtypeを決定した。(b) DNA in situ hybridization（DISH）法：PCR法により作成した EBV BamHI－W 領域に対する12種類のprobeを混合して行う高感度DISH法によりEBVの局在を検討した。(c) LMP－1：monoclonal antibody CS1－4を用い，免疫組織染色法（APAAP法）により検討した。

【結果】

PALの組織所見および免疫組織所見：組織型は全例が瀰漫性NHLであり，免疫芽球型26例，大細胞型7例，リンパ球形質細胞型1例であった。免疫組織染色のでは28例がいずれかのB細胞性マーカーに陽性でB細胞性リンパ腫と診断された。残り6例はいずれのマーカーも陰性であった。PCR法による検討：PAL群ではDNA保存が悪く検討から除外された1例を除く全例にEBV genomeが確認されたが，CP群では1例のみ弱い陽性バンドを認めた。EBV subtypeはPAL群24例に決定できたがA型14例，B型10例であった。

DISH法による検討：DISH法ではPCR法陽性PAL群26例中21例の腫瘍細胞に陽性であった。未染色標本のみ利用できたPAL7例は全例腫瘍細胞に陽性であった。CP群のPCR法で陽性であった1例は陰性であった。LMP－1の検討：PAL群30例の腫瘍細胞に発現を認めた。CP群のPCR法で陽性であった1例は少数のリンパ球に発現が認められた。

【総　括】

PALの年齢分布，CP罹病期間，組織型およびphenotypeの結果は，これまでの全国調査の結果と同様であった。PAL群における人工気胸術の既往はCP群に比べ統計学的にも有意に多かった。前回行った case－control study においても人工気胸術の既往はPAL発症の唯一の危険因子であった。PCR法で100％，DISH法で85％のPALにEBVを認めた。transforming activity を有する潜伏感染蛋白である LMP－1 は88％の症例に発現していた。これらの所見はEBVがPAL発症に重要な役割を有していることを示している。

論文診査の結果の要旨

胸膜リンパ腫は慢性結核膿胸壁に発症するリンパ腫であり，その発症基盤として膿胸壁に持続する慢性炎症が重要であることが明らかとなっいる。また，従来より，アフリカ型バーキットリンパ腫や後天性免疫不全症候群や臓器移植患者に発症するB細胞性リンパ腫にEpstein－Barrウイルス（EBV）が関与していることが知られていた。

本研究は多数例の胸膜リンパ腫について，EBV の関与の有無を検討したものである。その結果ほとんどの腫瘍細胞に潜伏感染が認められること，さらに後天性免疫不全症候群や臓器移植患者に発症するB細胞リンパ腫と同様にEBVの潜伏感染蛋白でoncoproteinと考えられている latent menbrane protein－1 が発現していることを明らかにした。これらは，胸膜リンパ腫発症の要因をさらに明らかにした点で重要であり学位に価するものと考える。