

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	<a href="https://hdl.handle.net/11094/39507">https://hdl.handle.net/11094/39507</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">〈a href="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">〈/a〉</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	大 澤 政 彦
博士の専攻分野の名称	博 士 ( 医 学 )
学 位 記 番 号	第 1 2 2 2 9 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,  $\beta$ -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 PAL 7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ている。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 membrane 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られる。