

Title	Prognostic significance of CD40 expression in malignant lymphoma developing in rheumatoid arthritis
Author(s)	佐々木, 徹
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/47545">https://hdl.handle.net/11094/47545</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	佐々木 徹 <sup>とおる</sup>
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 20594 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 18 年 5 月 18 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	Prognostic significance of CD40 expression in malignant lymphoma developing in rheumatoid arthritis (慢性関節リウマチ患者に発生した悪性リンパ腫細胞の CD40 分子発現と予後)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 青 笹 克 之  (副査) 教 授 金 倉 讓 教 授 川 瀬 一 郎

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [ 目 的 ]

慢性関節リウマチ (RA) 患者には悪性リンパ腫の発生が高いことが知られているが、methotrexate (MTX) の投与により、その発生率が上昇することが報告されている。CD40 分子は、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー (TNFRSF) に属し、ヘルパーTh1 細胞を介する細胞性免疫の活性化や B 細胞分化に働き、抗原・抗体反応から体液性免疫を活性化し、リウマチ性病変並びに種々の自己免疫性疾患の病理病態に関与している。このため、RA 患者に発生してくるリンパ増殖性疾患 (RA-LPD) においても CD40 分子発現の異常が考えられる。今回、RA-LPD における CD40 発現と臨床病理学的所見の関連を検討した。

#### [ 方法 ]

RA 患者に合併した B 細胞性リンパ増殖性疾患 (B-LPD) 35 例を対象とした。病理学的検討は生検または剖検により得られた組織をホルマリン固定、パラフィン包埋し、4 $\mu$ m に薄切した組織を ABC 法にて Auto-stainer (DAKO) を用いて免疫染色した。一部の症例では凍結新鮮組織より RNA を抽出し、quantitative reverse transcription-PCR analysis (RT-PCR) による CD40 mRNA 発現と免疫組織学的 CD40 蛋白発現との相関を検討した。腫瘍細胞内の EBV の存在は Weiss らの方法に基づき、EBV RNA-in situ hybridization (ISH) 法により診断した。対照群は RA の病歴をもたない 32 例の B-LPD とした。LPD の病理組織学的分類は WHO 分類 (Jaffe et al. 2001) を用いた。統計学的検討においては、5 年生存率は Kaplan-Meier 法 ; Logrank test で、多変量解析による予後因子は Cox's proportional hazard model を用いて評価した。

#### [ 成績 ]

免疫組織学的に CD40 陰性 (n=7) 並びに CD40 陽性 (n=10) であった LPD 細胞の RT-PCR による CD40/ $\beta$  actin 比は後者で高く、両方法間に相関がみられた (p=0.0637)。RA-LPD 細胞の CD40 陽性率は対照群に比べ有意に高率であり (62.9% vs 37.5%) (p=0.015)、RA-LPD における CD40 蛋白発現異常が確認された。又、RA-LPD のうち、リンパ節に発生した LPD の CD40 陽性率は対照群に比べ有意に (p<0.05) 高率であり、RA 発症からリンパ

腫瘍発生までの期間は CD40 陽性群が CD40 陰性群より短期間であった(中間値 120 vs 204 か月) ( $p < 0.07$ )。RA-LPD の予後と CD40 発現との関係を調べると、RA-LPD 群全体の 5 年生存率は CD40 陽性群で CD40 陰性群に比べ良好であり (61% vs 34%) ( $p = 0.081$ )、最も頻度の高いびまん性大細胞 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) では 5 年生存率は CD40 陽性群で CD40 陰性群に比べ有意に良好であった (75% vs 25%) ( $p = 0.024$ )。年齢、性別、血清 LDH、performance status、節外病変数、International prognostic index (IPI) は予後と有意の関連を示さなかった。CD40 発現、EBV の存在、IPI を説明変数とした多変量解析では CD40 発現は独立した有意の予後因子であった。

#### [ 総括 ]

今回、リンパ節より発生した RA-LPD の CD40 陽性率が対照群に比べ高率であること、並びに、RA 発症から LPD 発生までの期間が CD40 陽性 RA-LPD 群において CD40 陰性 RA-LPD 群に比べ短期間であることより、末梢リンパ組織に発現した CD40 分子は CD40-CD40L 相互作用を介して RA の病理病態に関与するのみならず、RA-LPD の発生にも関与していることが示された。又、これまで、CD40L 投与が造血器悪性腫瘍の治療上有効であることが報告されており、今回、RA-DLBCL 群において CD40 発現が予後良好の指標となる可能性が示されたことより、RA-LPD においても、腫瘍細胞に発現した CD40 は腫瘍細胞自身に対する細胞障害反応を増強し、予後を改善させている可能性が示唆された。以上の成績より、RA-LPD 細胞の CD40 発現の検討が RA-DLBCL 群の治療方針決定に役立つ可能性が示唆されるとともに、CD40L 投与などの CD40-CD40L 経路の活性化により、RA-DLBCL の予後が向上する可能性が推測された。

#### 論文審査の結果の要旨

近年、悪性リンパ腫の罹患率が漸増していることが報告されているが、自己免疫疾患や臓器移植に用いられる種々の免疫抑制薬、例えばメソトレキセート (MTX) の投与も一因をなしていると考えられる。今回の研究は、慢性関節リウマチ (RA) の経過中に発生したリンパ増殖性疾患 (LPD) : RA-LPD の 35 例と散発性の LPD 32 例を対象として、腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーに属する蛋白分子である CD40 の腫瘍細胞における発現並びにその予後に及ぼす意義を検討した。CD40 蛋白分子は RA において、その病変滑膜部の B リンパ球に発現が増強していることが報告されている。これらの対象 RA-LPD 中 18 例 (51%) は MTX 投与中に RA-LPD を発生した。

リンパ腫細胞における CD40 発現を免疫組織学的に検討した。又、一部症例では reverse transcription polymerase chain reaction 法による mRNA 発現量との対比を行った。その結果 CD40 蛋白発現は mRNA レベルと良い相関を示した ( $p = 0.0637$ ) ことから真の CD40 蛋白発現と考えられた。CD40 発現は RA-LPD で 63%、散発性 LPD で 38% にみられ、RA-LPD で有意に高発現しており ( $P < 0.05$ )、RA-LPD の CD40 発現異常が示唆された。さらに、CD40 発現 RA-LPD では CD40 非発現 RA-LPD に比べ、RA 発症からより短期間で RA-LPD を発生した(中央値 120 vs 204 か月 ;  $p < 0.07$ )。又、節性 LPD の CD40 発現は RA-LPD で 71.4%、散発性 LPD で 33.3% と RA-LPD で有意に高率であった ( $p < 0.05$ )。これらの成績から CD40-CD40L 相互作用が RA の病理病態に関与するのみならず RA-LPD の発生にも関与する可能性が新たに示唆された。又、RA の経過中に発生した DLBCL (RA-DLBCL) における CD40 分子発現が予後良好の指標であるとの成績 (5 年生存率 : CD40 陽性群、75% vs CD40 陰性群、25% ;  $p < 0.05$ ) が得られた。このような CD40 分子発現 RA-DLBCL の予後が良好である理由として、これら RA-DLBCL 細胞上に発現した CD40 分子と RA-DLBCL 細胞周囲微小環境に存在する CD40L との相互作用による CD40 発現 RA-DLBCL 細胞に対する細胞障害反応の増強が考えられる。

以上の結果は CD40L 投与や作動性抗 CD40 抗体投与による、CD40 発現 RA-DLBCL の予後の改善を期待させるものである。以上に述べた研究内容は博士号の授与に値するものと考えられる。