The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

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	https://hdl.handle.net/11094/47545
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

氏　　名　佐々木　　徹（さささき　とおる）

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　　譲　　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、4μm 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/β 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る。