The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Differentiating between Epstein-Barr virus-positive lymphoid neoplasm relapse and post-transplant lymphoproliferative disorder after sex-mismatched hematopoietic stem cell transplantation
Author(s)	倉重, 隆明
Citation	大阪大学, 2024, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/96287
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　　名 Name	倉重　隆明
論文題名 Title	Differentiating between Epstein-Barr virus-positive lymphoid neoplasm relapse and post-transplant lymphoproliferative disorder after sex-mismatched hematopoietic stem cell transplantation （異性間同種造血幹細胞移植後に生じたEBV陽性リンパ増殖性疾患の新規鑑別法-再発か移植後リンパ増殖性疾患か-）

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）は固形臓器移植や造血幹細胞移植（HSCT）の重篤な合併症である。EBウイルス（EBV）の活性化がしばしばその発症に関連しており、HSCT後のPTLDの大部分はEBV陽性である。病理組織診断はPTLDの診断におけるゴールドスタンダードであるが、リンパ腫を含むリンパ増殖性疾患（LPD）の移植症例では再発かPTLDかの鑑別が困難な場合がある。特に原疾患と移植後のLPDが、形態学的に類似し、同じ細胞系統に属し、EBV感染状態も一致する場合、判別に苦慮する。さらに、HSCT後のPTLDはほとんどが移植後1年以内、特に最初の6ヶ月に発生し、原疾患の再発リスクが最も高い時期と重なるため、臨床像からも見分けがつきにくい。このような症例では、PTLDはドナー由来、原疾患の再発はレシピエント由来である点に注目し、腫瘍細胞の由来を調べるキメリズム解析が補助的に行われる。異性間移植例では性染色体Fluorescence in situ hybridization（FISH）、同性間ではShort-tandem repeat解析を用いることが多い。しかし、検体内にはレシピエント由来の既存組織の細胞やドナー由来の免疫細胞が混在する場合もあり、通常はbulk tissueで実施され、重要な組織学的情報が失われるため、特に腫瘍細胞が少ない症例では結果が腫瘍細胞を反映しているか不明確となる。PTLDか再発かの診断は後続の治療法や予後を決定する上で極めて重要であるため、これらを正確に鑑別する方法が必要である。

以上から、我々はLPDに対して異性間造血幹細胞移植を行った症例で、移植後に生じたEBV陽性のLPDが、レシピエント由来のPTLDであるかドナー由来の原疾患の再発であるかを正確に鑑別する方法の開発を行った。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

免疫表現型マーカーと性染色体DNAシグナルを同時に検出するimmunoFISH法を改良し、EBER（EBV-encoded small. RNA）in situ hybridization（EBER-ISH）シグナルも共焦点顕微鏡で同時に検出できるようにし、EBER陽性細胞のキメリズム解析を行う手法を開発した。その有用性を過去の診断困難例で検討した。具体的には、2012年から2023年に大阪大学医学部附属病院、大阪母子医療センター、大阪国際がんセンターで異性間HSCT後にEBV陽性LPDを発症し、従来の病理検査やキメリズム解析ではPTLDか再発かが鑑別困難であった6例を対象とした。

本研究で開発された方法では、組織学的情報を保ちつつ、1枚のFFPE切片上で免疫表現型マーカー、EBER-ISHシグナル（RNA）、性染色体シグナル（DNA）を同時に検出し、腫瘍細胞の起源を単一細胞レベルで正確に同定することができた。この方法により、6症例全てを正確に診断することができた。

〔総　括(Conclusion)〕

我々の方法は、LPDに対する異性間HSCT後に発症したEBV陽性LPDの診断に非常に有用である。

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　倉重　隆明

		(職)	氏　名
論文審査担当者	主　査	大阪大学教授	澤山　通敏
	副　査	大阪大学教授	江口　英利
	副　査	大阪大学教授	新谷　保

論文審査の結果の要旨

移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）は、造血幹細胞移植（HSCT）後に発生する重篤な合併症で、EBVの活性化が多く関与している。PTLDの診断には病理組織学評価が重要だが、リンパ系腫瘍でHSCTを行った症例でリンパ増殖性疾患（LPD）が生じた場合、原疾患の再発とPTLDの区別が困難なことがある。特にLPDが原疾患と類似する場合は顕著である。

本研究では、免疫染色と性染色体FISH、EBER-ISHを単一切片で施行し、共焦点顕微鏡で同時にシグナルを検出し、EBER陽性細胞のキメリズム解析を行なうことで、レシピエント由来のPTLDとドナー由来の原疾患の再発を正確に鑑別する新しい方法を開発した。従来の病理診断やキメリズム解析では診断に苦慮した6例の診断に成功し、その有効性を示した。本研究は異性間HSCT後に発症したEBV陽性LPDの診断において非常に有用であり、学位に値するものと認める。