

毛利崇 学位論文審査要旨

主査 梅北善久
副主査 景山誠二
同 林一彦

主論文

Aberrant expression of AID and AID activators of NF- κ B and PAX5 is irrelevant to EBV-associated gastric cancers, but is associated with carcinogenesis in certain EBV-non-associated gastric cancers

(AIDとAID活性化因子であるNF- κ B、PAX5の異所性発現は、EBV関連胃癌とは関連しないが、一部のEBV非関連胃癌の発がんに関連する)

(著者：毛利崇、長田佳子、桑本聡史、松下倫子、杉原弘貢、加藤雅子、堀江靖、村上一郎、林一彦)

平成29年 Oncology Letters 13巻 4133頁～4140頁

参考論文

1. Immunoglobulin expressions are only associated with MCPyV-positive Merkel cell carcinomas but not with MCPyV-negative ones: comparison of prognosis

(免疫グロブリン発現はMCPyV陽性メルケル細胞癌のみと関連するが、MCPyV陰性のものとは関連しない：予後の比較)

(著者：村上一郎、高田尚良、松下倫子、野中大輔、岩崎健、桑本聡史、加藤雅子、毛利崇、長田佳子、北村幸郷、吉野正、林一彦)

平成26年 The American Journal of Surgical Pathology 38巻 1627頁～1635頁

学 位 論 文 要 旨

Aberrant expression of AID and AID activators of NF- κ B and PAX5 is irrelevant to EBV-associated gastric cancers, but is associated with carcinogenesis in certain EBV-non-associated gastric cancers

(AIDとAID活性化因子であるNF- κ B、PAX5の異所性発現は、EBV関連胃癌とは関連しないが、一部のEBV非関連胃癌の発がんに関連する)

EBV関連胃癌は臨床病理学的に特徴的な胃癌の一亜型で、リンパ球浸潤胃癌と呼ばれるリンパ上皮腫様癌の像を示すことが多く、全胃癌の約10%を占める。H. pylori関連胃癌、成人型T細胞白血病(ヒトT細胞白血病ウイルス)、肝細胞癌(C型肝炎ウイルス)、バーキットリンパ腫(EBV)等の病原微生物と炎症が発がんに関与するいくつかの腫瘍において、遺伝子改変酵素であるActivation-Induced Cytidine Deaminase(AID)が異所性に発現していることが報告されている。しかし、EBV関連胃癌におけるAID発現の関与についてはまだ知られていない。そこで、本研究では、EBV関連胃癌においてAIDおよびAID調節因子の異所性発現が腫瘍化に関与しているかどうかを調べる目的で、免疫組織化学的にEBV陰性胃癌での発現と比較検討した。

方 法

本研究は本学の倫理委員会の承認の下、鳥取大学医学部附属病院を受診し胃癌の外科切除を受け、組織学的にリンパ球浸潤胃癌と診断された15例と、年齢、性別と病期を合致させたリンパ球浸潤胃癌以外の対照胃癌15例のホルマリン固定標本を用いた。AIDおよびAID活性化因子であるNF- κ BおよびPAX5、AID抑制因子であるc-Myb、EBV関連腫瘍のがん化に関与するLMP-1の発現を免疫染色とH-scoreを用いて半定量的に評価した。EBV感染についてはEBER1 *in situ* hybridizationにより判定した。胃癌周囲の胃炎の状態は、Updated Sydney Systemで評価した。免疫染色の結果と臨床病理学的因子の相関を統計学的に解析した。

結 果

EBER1 *in situ* hybridizationの結果、リンパ球浸潤胃癌の10/15および、リンパ球浸潤胃癌以外の1/15がEBER1陽性でありEBV関連胃癌と判明した。LMP-1はすべての標本において陰性であった。異所性AIDおよびNF- κ B、PAX5の陽性率は、EBV関連胃癌(それぞれ、0/11、

1/11、1/11)がEBV陰性胃癌(それぞれ、7/19、12/19、11/19)より有意に低かった(それぞれ、 $p=0.025$ 、 $p=0.005$ 、 $p=0.01$)が、c-Mybの発現に有意差はなかった。同様にAID発現は、EBV陰性リンパ球浸潤胃癌(3/5)がEBV関連リンパ球浸潤胃癌(0/10)よりも高頻度であったが、サンプル数が少ないため有意差は算出できなかった。リンパ球浸潤胃癌とリンパ球浸潤胃癌以外の胃癌の比較ではNF- κ BおよびPAX5の陽性率はリンパ球浸潤胃癌(それぞれ、1/15、2/15)がリンパ球浸潤胃癌以外の胃癌(それぞれ、12/15、10/15)より有意に低かった($p<0.001$ 、 $p=0.003$)。AIDおよびAID調節因子と臨床病理学的な要素との関連については、PAX5で静脈浸潤との相関性が認められた($p=0.022$)が、それ以外の相関は認められなかった。また、本研究に使用した症例において、観察期間内に疾病関連死は1件のみであったため、予後に関連した知見は得られなかった。

考 察

本研究においてEBV関連胃癌におけるAIDおよびNF- κ Bの発現はEBV陰性胃癌に比較して有意に低く、EBV関連胃癌の発がんにおいては、EBVが誘導した異所性AIDによる遺伝子改変は主要な発がん機序ではないことが示唆された。EBV関連胃癌におけるAIDの低発現は、EBV関連胃癌の包括的遺伝子解析では体細胞遺伝子変異は比較的稀で、過剰メチル化が特徴的であるという報告と合致する。NF- κ Bの陽性率はEBV陽性リンパ球浸潤胃癌においてEBV陰性リンパ球浸潤胃癌よりも低かった。EBV関連胃癌においてAIDが低発現である原因として、EBV関連胃癌はEBVの潜伏感染 I 型もしくは II 型の状態であるため、AID活性化因子NF- κ Bの強力な誘導因子であるEBV-LMP-1を発現していないことが原因の一つとして推察された。

また、EBV感染と無関係にリンパ球浸潤胃癌とリンパ球浸潤胃癌以外の胃癌を比較すると、リンパ球浸潤胃癌では有意にNF- κ Bの発現が低かった。リンパ球浸潤胃癌は慢性炎症を示唆する組織像であるが、必ずしもNF- κ B経路の活性化を伴っていないことが示唆された。

結 論

本研究はEBV関連胃癌の発癌では変異原性酵素のAIDがあまり関与しないことを示唆した最初の報告である。この結果はH. pylori誘導AIDがEBV陰性胃癌の一部において発癌に寄与するという報告と対照的であった。本研究は、病原微生物の感染と炎症に関連する腫瘍の代表であるEBV関連胃癌における発がん機序の一端を明らかにしたものである。