

論文内容の要旨

**Clinicopathologic characteristics and *A20* mutation in primary thyroid lymphoma**

甲状腺原発リンパ腫の臨床病理学的特徴と *A20* 遺伝子変異

日本医科大学大学院医学研究科 機能形態解析医学 血液内科学

研究生 栗林（濱田）泰子

Journal of Nippon Medical School 2022 年 6 月号 (89 卷 3 号) 掲載予定

【背景】原発性甲状腺リンパ腫（PTL）は、自己免疫性甲状腺炎を背景に発症することが多い稀な疾患である。近年、*A20* 遺伝子の欠失や突然変異による機能低下が B 細胞リンパ腫発症へ関与することが明らかになり、慢性炎症とリンパ腫発症を結びつけるメカニズムとして報告された。*A20* は NF- $\kappa$ B 活性化を抑制し炎症や免疫の負の制御に重要な役割を果たす蛋白であり、*A20* 遺伝子の多型は関節リウマチや全身性エリテマトーデスなど、複数の自己免疫疾患の発症因子として同定されている。自己免疫性甲状腺炎や PTL における *A20* 遺伝子変異についての報告はほとんどない。本研究は、PTL の臨床病理学的特徴と *A20* 遺伝子変異について明らかにすることを目的とした。

【方法】日本医科大学付属病院とその関連施設で 2002 年から 2016 年までに経験した PTL 患者 45 症例を対象とした。統計解析は 2 群間比較には  $\chi^2$  検定を用いた。腫瘍組織 19 検体と橋本甲状腺炎組織 1 検体、また骨髄単核細胞 2 検体から DNA を抽出し、エクソン 2-9 に対して、ダイレクトシーケンス法にて *A20* 遺伝子変異を解析した。本研究は各施設の倫理委員会での承認を得て行った。

【結果】症例は男性 14 例、女性 31 例、年齢中央値 71 (範囲 35~90) 歳、臨床的特徴として、増大する結節性甲状腺腫 (39 例)、嚥声 (4 例)、B 症状 (2 例) を呈していた。35 例 (82%) に橋本甲状腺炎の既往があり、組織型はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) 29 例 (64%)、粘膜関連リンパ組織 (MALT) リンパ腫 16 例 (33%) であった。病期は IE 期 (甲状腺内限局) 62%、IIE 期 (甲状腺と横隔膜上リンパ節) 29% と限局期がほとんどであった。DLBCL 患者では MALT リンパ腫患者と比較し、腫瘍が大きく、血中可溶性インターロイキン 2 受容体値が上昇し、橋本甲状腺炎の罹患期間が長かった。治療法として、MALT リンパ腫には甲状腺切除術または部分切除術と術後放射線治療が行われ、DLBCL には手術後に化学療法 R-CHOP (リツキシマブ、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾロン、ドキシソルビシン) を 6 サイクル、高齢者には THP-COP (ドキシソルビシンの代わりにピラルビシン)、または化学療法を 3 サイクルと局所照射を組み合わせるかを選択した。全奏効率は 96% で、DLBCL 2 症例が初期治療の有効性が得られなかった。観察期間中央値 42 カ月 (範囲 2~229 カ月)。5 例が再発し 3 例は残存甲状腺葉で再発し手術や放射線治療で再度寛解となった。MALT リンパ腫症例は追跡期間中に死亡はなく、DLBCL 症例は 3 症例死亡した。次に、*A20* 遺伝子変異は、PTL 19 症例中 3 例 (16%)、DLBCL 10 症例中 2 例 (20%)、MALT リンパ腫 9 症例中 1 例 (11%) で確認された。橋本甲状腺炎組織から変異は検出されなかった。興味深いことに、*A20* 遺伝子変異を持つ全ての PTL 患者が橋本甲状腺炎を合併していた。さらに、全例が共通してエクソン 3 に存在するアミノ酸置換を伴った一塩基多型 (rs2230926、380T>G; F127C) を有していた。さらに、免疫組織化学染色を用いて変異症例の PTL 組織で、正常な甲状腺組織とは対照的にリン酸化された NF- $\kappa$ B p65 タンパク質が強く発現していたことを示した。

【考察】 PTL は甲状腺悪性腫瘍全体の約 5%、悪性リンパ腫全体の 1~2.5%を占める稀な疾患のため、治療法を決定する無作為化試験は行われていない。我々の症例では、MALT リンパ腫症例には手術と局所放射線治療がよく奏効し、DLBCL 症例には多剤併用化学療法を実施したが、一部の症例は予後不良な転帰をたどった。最適治療の決定にはさらなる症例の集積が必要であるが、低悪性度、中悪性度 PTL リンパ腫ともに局所の病変の制御が重要であることが示唆された。また、これまでの研究で、*A20* 遺伝子変異 B 細胞では NF- $\kappa$ B が異常に活性化され、細胞の増殖が促進され腫瘍化に至るプロセスが証明されてきた。*A20* 遺伝子多型は、関節リウマチやシェーグレン症候群などの自己免疫疾患を対象とした研究で 32 種類が確認され、中でも rs2230926 が最も頻度が高く、*A20* 遺伝子変異が B 細胞の NF- $\kappa$ B 活性化の制御に障害をもたらし、その結果リンパ腫発症のリスクも高めることが明らかになった。我々は今回、*A20* 遺伝子 rs2230926 変異が慢性甲状腺炎である橋本病を有する症例の PTL と関連することを報告し、*A20* 遺伝子変異が橋本病における PTL 発症の一因となる可能性を示した。

【結論】 今回の研究では、PTL の組織学的特徴が臨床転帰に影響すること、橋本甲状腺炎の一部の患者では *A20* 遺伝子変異が PTL の病因に関与する可能性があることが示された。