

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### 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 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巻3号）掲載予定

本論文において申請者は、原発性甲状腺リンパ腫（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計画した。

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。しかし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、日本医科大学附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、また骨髓単核細胞 2 検体から DNA を抽出し、*A20* 遺伝子のエクソン 2-9 に対してダイレクトシーケンス法にて変異解析を行った。本研究は各施設の倫理委員会での承認を得て行った。

解析症例は男性 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った。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 症例では MALT リンパ腫症例と比較し、腫瘍が大きく、血中可溶性インターロイキン 2 受容体値が高値で、橋本甲状腺炎の罹患期間が長かった。治療法として、MALT リンパ腫症例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 症例には手術後に化学療法 R-CHOP 療法を 6 サイクル、高齢者には THP-COP 療法、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、DLBCL2 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、DLBC 症例は 3 症例死亡した。次に、A20 遺伝子変異は、PTL19 症例中 3 例（16%）、DLBCL10 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。

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 遺伝子変異は、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。今回、申請者は 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。

二次審査においては、A20 遺伝子に着目して研究を行った理由や、橋本甲状腺炎患者のフォローアップの注意点やその臨床的特徴、A20 遺伝子変異ありとなしでの臨床的な相違点、A20 遺伝子変異は治療標的になり得るのか、A20 遺伝子変異は橋本病甲状腺炎患者の悪性リンパ腫発症予測マーカーになり得るのか、さらに他の遺伝子変異についての研究を計画しているのか、リンパ腫組織のみでホモ変異を認めた理由は、NF- $\kappa$ B の活性化がなぜ腫瘍原性に働き免疫を賦活する方向に働かないのか、等と広く質疑が行われた。いずれも適切な回答が行われ、今後の具体的な展望・研究デザインが示された。稀な症例群に対して新しい視点での研究であり、今後の展開が期待できる成果を得ている。以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。