

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究

分担研究報告書（平成 30 年度）

眼辺縁帯リンパ腫におけるAID発現に関する研究に関する研究

研究分担者 佐藤 康晴 岡山大学大学院・保健学研究科・教授
研究協力者 祇園 由佳 岡山大学大学院・保健学研究科・助教

研究要旨

AIDはB-cellの免疫グロブリンclass switchにおいて重要な役割を担っているが、その変異原性は癌原遺伝子に対しても認められている。そこで本研究では、IgG4陽性細胞を伴うMZL (IgG4⁺MZL) の発症にAIDが関与しているのではないかと考え、解析を行った。

その結果、眼領域IgG4-RDとIgG4⁺MZLでは、IgG⁻MZLに比べて、統計学的に有意にAID強発現する細胞が存在した。

以上のことより、IgG4⁺MZLの発症にAIDが何らかの関与をしていることが示唆された。

A．研究目的

Activation-induced cytidine deaminase

(AID) は、cytidine deaminase family の 1 つであり、通常、胚中心の活性化 B-cell において発現されている酵素であり、DNA/RNA を修飾し、免疫グロブリンの class switch や somatic hypermutation を誘導するなど B-cell の成熟において重要な役割を担っている。AID 発現は正常な生理学的条件化では、厳密に制御されているが、様々な腫瘍においても AID の異常発現が報告されている。さらに、ウイルス感染などの慢性的な刺激があると、腸管上皮細胞のような胚中心の活性化 B-cell 以外の細胞でも AID の発現が誘導される可能性についても報告がなされていることから、慢性炎症を背景とした AID の過剰発現と発癌性との関連性も示唆されている。我々の研究室においても、IgG4 関連唾液腺炎において、AID-mRNA の発現レベルの上昇と、胚中心外において AID 蛋白が過剰発現していることを確認している。そこで、IgG4 陽性細胞を伴う眼領域濾胞辺縁帯リンパ腫 (IgG4⁺MZL) 発症においても、AID 発現が関与しているのでは

ないかと考え、本研究を行った研究を行った。

B．研究方法

眼領域において、IgG4-RD と診断された症例 17 例、IgG4⁺MZL 症例 11 例、IgG4 陽性細胞の少ない MZL (IgG4⁻MZL) 12 例のパラフィン切片を研究対象とした。

各パラフィン包埋切片に対して、自動免疫組織化学染色装置 Bond III (Leica) を用いて、anti-AID 抗体の免疫組織化学染色を行い、評価を行った。

anti-AID 免疫組織化学染色の評価判定は、胚中心外の AID 陽性細胞の陽性強度により 4 段階 (3+, 2+, 1+, 0) に分類し、比較検討した。

(倫理面への配慮)

IgG4-RDでは、胚中心外の濾胞辺縁部においてAID強陽性を示す症例が多く、これらのAID陽性を示す細胞はリンパ球や形質細胞様細胞であった。IgG4⁺MZLでは腫瘍細胞がAID陽性を示し、IgG4⁻MZLに比べて、IgG4-RDとIgG4⁺MZLでは統計学的に有意にAID強陽性を示す細胞が多く存在した ($p < 0.01$)。しかし、IgG4-RDとIgG4⁺MZLを比較した場合、AID陽性強度に有意な差は認められなかった ($p > 0.05$)。

D. 考察

AIDは、通常、免疫グロブリンのclass switchやsomatic hypermutationに関与している。しかし、過剰なAID発現は、不要なsomatic hypermutationや染色体転座を引き起こし、腫瘍形成を誘発することも知られている。造血器悪性腫瘍では、AIDの過剰発現を有するB細胞リンパ腫は、*MYC*、*PI3K*、*PAX5*などの遺伝子変異ならびに*MYC/IGH*異常も有する割合が高いことが知られている。また、非リンパ球細胞においても、AIDの過剰発現は*TP53*、*CDKN2A*および*MYC*のような遺伝子変異を引き起こし、悪性腫瘍の発生に関与していると考えられている。

E. 結論

IgG4-RDでは、胚中心外においてもAIDを強発現する症例が多く存在し、IgG4⁺MZLでも同様に胚中心外の腫瘍細胞がAIDを強発現していた。胚中心外におけるAID過剰発現が、IgG4⁺MZLの発症に関与している可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Gion Y, Takeuchi M, Shibata R, Takata K, Miyata-Takata T, Orita Y, Tachibana T, Yoshino T, Sato Y. Up-regulation of activation-induced cytidine deaminase and its strong expression in extra-germinal centres in IgG4-related disease. *Sci Rep* in press.

2. 学会発表

田端哲也、佐藤康晴、永喜多敬奈、神農陽子、吉

本研究は岡山大学倫理審査にて承認を受け行った。同意に関しては、包括同意にて取得し、患者の人権や個人情報の保護のため、取得した試料等は、氏名等の個人を特定できる情報を削除し、研究に用いた。

また、本研究は通常診療時の試料・情報を用いた研究であり、研究対象者に直接の不利益は生じない。

C. 研究結果 野正・涙腺腫脹をきたし多数のIgG4陽性細胞浸潤を伴ったRosai-Dorfman diseaseの一例・第107回日本病理学会総会(平成30年6月21日~23日 札幌)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし