

| 論文審査の要旨                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 筆頭著者（学位申請者）氏名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 西尾 有司                                                                                                                                                         |
| 主論文の題目<br>および<br>掲載・審査委員                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 題 目 Light-Chain Plasma Cell Myeloma Caused by 14q32/ <i>IGH</i> Translocation and Loss of the Other Allele.<br>(14q32/ <i>IGH</i> の転座と対立アレルの消失で生じる軽鎖型形質細胞骨髄腫) |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 掲載誌 International Journal of Hematology 2019; 109: 572-577                                                                                                    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 主査 津川 浩一郎<br>副査 森 鉄也<br>副査 砂川 優                                                                                                                               |
| <p>【論文の要旨・価値】 【緒言】 形質細胞骨髄腫（plasma cell myeloma, PCM）は形質細胞が単クローン性に増殖する造血器腫瘍で、PCM の約半数が 14 番染色体長腕（14q32）の染色体転座を持つ。転座により、14q32 に位置する免疫グロブリン重鎖遺伝子（<i>IGH</i>）のエンハンサーが転座相手遺伝子の発現を誘導し PCM を発症すると考えられている。免疫グロブリンは 2 本ずつの重鎖と軽鎖で構成されている。このポリペプチド鎖は、アミノ酸配列が多様性に富み抗原と結合する可変領域と一定した定常領域よりなる。PCM は免疫グロブリン（M 蛋白）を単クローン性に産生し、その種類から IgG 型・IgA 型・IgD 型・IgE 型に分類される。しかし PCM の約 20% は重鎖を含まず軽鎖のみを産生する Bence Jones 型あるいは軽鎖型 PCM（Light-chain PCM, LC-PCM）である。本研究は LC-PCM の特徴を明らかにするために fluorescence <i>in situ</i> hybridization（FISH）法を用いて <i>IGH</i> を解析した。【対象と方法】 LC-PCM 患者から診断時に採取した骨髄検体を用いて 14q32/ <i>IGH</i> 転座を検討した。転座の検出には G バンド分染法と FISH 法を用いた。本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認 4046 号）の承認の下、各患者の同意を得て実施された。【結果】 対象症例は 6 例（男性 5 例、女性 1 例）で、年齢中央値は 62 歳（53-74 歳）であった。軽鎖は <math>\kappa</math> 鎖 4 例と <math>\lambda</math> 鎖 2 例で、症例には 5 例の未治療症例と初診時には IgG-<math>\kappa</math> 型であったが化学療法後に LC-PCM へと変化した 1 例が含まれた。全例が G バンド分染法では正常核型で、FISH 法では <i>IGH</i> のスプリットシグナルが検出され、正常アレルは認められなかった。4 例で転座相手を同定することができ、t(11;14) と t(4;14) がそれぞれ 2 例であった。【考察】 免疫グロブリン可変領域をコードする遺伝子は、胚細胞型では互いに離れた遺伝子断片（VDJ）で構成されている。B 細胞は骨髄で VDJ 再構成により免疫グロブリン可変領域の遺伝子を組み換える。VDJ 再構成に成功した B 細胞は骨髄からリンパ節胚中心へ移動し、そこで免疫グロブリン定常領域の遺伝子がクラススイッチ再構成する。これにより細胞表面の免疫グロブリンクラスは IgM から IgG・IgA・IgE に変換される。こののち形質芽細胞は骨髄へ移動し、骨髄微小環境との相互作用により長寿命型形質細胞となる。この過程で腫瘍化したのが PCM である。1 つの B 細胞は 1 種類の免疫グロブリンしか発現しない。これは <i>IGH</i> の片アレルが VDJ 再構成に成功した場合、反対側のアレルが VDJ 再構成を行わないようにする対立遺伝子排除（allelic exclusion）が働くためと考えられている。リンパ腫や PCM は VDJ 再構成やクラススイッチ再構成での DNA の二重鎖切断が生じる際に 14q32/ <i>IGH</i> 転座を獲得すると考えられていることから、14q32/ <i>IGH</i> 転座を持つ PCM の発症機序は以下のように考えられる。機能的な VDJ 再構成が <i>IGH</i> の片アレル（アレル 1）に生じると、対立遺伝子排除の機構により反対側のアレル（アレル 2）の VDJ 再構成は抑制され胚細胞型 <i>IGH</i> が維持される。そしてクラススイッチ再構成の際にアレル 2 に 14q32/ <i>IGH</i> 転座が生じた場合はアレル 1 から M 蛋白が産生される（モデル A）。14q32/ <i>IGH</i> 転座がアレル 1 に生じた場合は機能的な <i>IGH</i> アレルがないので <i>IGH</i> は産生されない（モデル B）。VDJ 再構成の際に 14q32/ <i>IGH</i> 転座がアレル 1 に生じても、機能的な再構成がアレル 2 で生じれば B 細胞は分化を継続できる。クラススイッチ再構成がアレル 1 に生じた場合は機能的な <i>IGH</i> アレルがないので <i>IGH</i> は産生されず（モデル C）、アレル 2 に生じた場合はアレル 2 から M 蛋白が産生される（モデル D）。モデル B・C は <i>IGH</i> を産生できないので LC-PCM となる。今回の症例は <i>IGH</i> のスプリットシグナルが検出され正常アレルのシグナルは検出されなかった。これはモデル B・C でアレル 2 を喪失した場合に相当する。診断時から PCM には多数のサブクローンが存在し、施行された化学療法に対する感受性の違いにより生存・増殖に有利な腫瘍クローンが選択される。軽鎖エスケープは軽鎖のみを産生するクローンが優位になっていく PCM の進展形式の一つである。診断時に IgG-<math>\kappa</math> 型で化学療法後に LC-PCM へと移行した自験例がこれに相当する。この症例はクラススイッチ再構成の際に生じる t(4;14) を伴っていたので、モデル A が進展してアレル 1 を失うことで軽鎖エスケープを起こしたと考えられた。【結論および本論文の価値】 本論文では、14q32/ <i>IGH</i> 転座を持つ LC-PCM の発症機構は対立遺伝子排除で説明することができ、FISH 法で <i>IGH</i> シグナルの“分裂と喪失（split and loss）”パターンを持つ群は LC-PCM のサブグループを形成することが示唆された、価値ある論文である。</p> |                                                                                                                                                               |
| <p>【審査概要】 審査は主査と副査 2 名に 2 名の陪席者のもと開催した。約 20 分間の発表は研究の意義から始まり理解しやすく工夫された内容であった。質疑応答では、研究手法の妥当性、疾患発症機序モデルの妥当性などが討議され、概ね丁寧な回答があった。免疫応答多様性の獲得が形質細胞骨髄腫発症に繋がる病態生理の解明について意欲を持って語った。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                               |
| 最終試験結果の要旨                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                               |
| <p>【研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価】 本研究ならびに関連領域に関しての専門的知識は十分で研究への貢献度も高く、研究遂行能力も評価された。審査には真摯な態度で、礼儀正しく、血液・腫瘍内科学研究に対する熱意が感じられた。英語読解力は引用英文文献の一編を指定し、その場での和訳を行い、十分な読解力があると判断した。以上より、申請者の西尾有司氏は学位授与に値すると判断された。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                               |