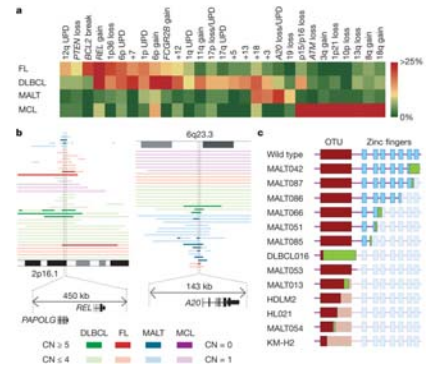


4月30日 折口智樹先生 テーマ抄読会

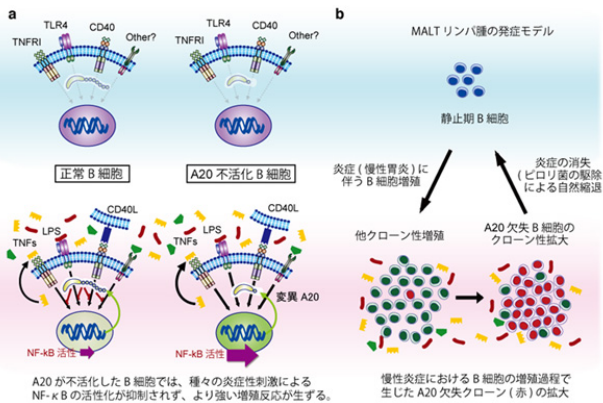
「慢性炎症疾患が悪性リンパ腫の原因となる遺伝子異常の発見！」

本日使用した論文は、Arima K, Ann Rheum Dis. 2005 64:1653-5. Nature. 2009 ;459(7247):712-6. Nature. 2009 459(7247):717-21. Trends Immunol. 2009 Aug;30(8):383-91.

リウマチ性疾患には、悪性腫瘍の合併が多いと考えられていますが、2008年度 Ninja に登録された RA 患者 6390 名の検討では、死亡症例 56 例中、悪性腫瘍 6 例であり、2003-2008 年度 Ninja では、RA 患者 29245 名のうち、女性の腫瘍の危険率は、悪性リンパ腫 3.03、膀胱癌 3.82 でしたが、結腸癌 0.33 や胃癌 0.64 甲状腺癌 0.28 などでは逆に少ないことが判明しました。今回は、慢性炎症を伴う疾患が悪性リンパ腫の原因となる遺伝子異常が同定されたので、折口先生に解説いただきました。



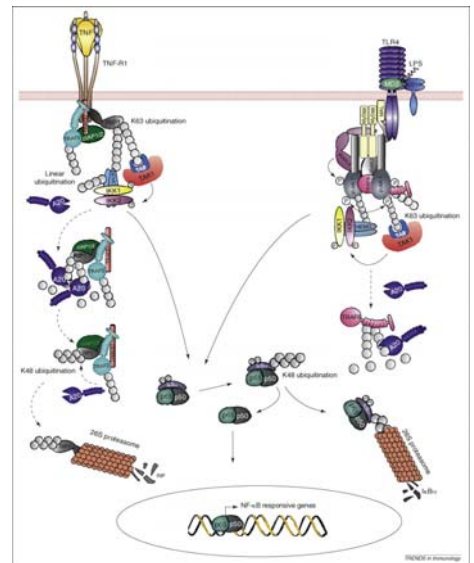
B 細胞系のリンパ腫、特に MALT/MALT で A20 分子の遺伝子異常が高頻度に存在することが認められました。(右図)



炎症性刺激のシグナルが入ると細胞質内にトラップされている NF-κB 因子が核の中に移行し細胞の活性化が起こりますが、A20 分子は、NF-κB 因子が核の中に移行するのを強く抑制し、NF-κB が際限なく活性化されるのを抑さえる安全弁として機能しています。実際、A20 遺伝子の異常遺伝子を導入したマウスでは、NF-κB の活性化が抑制され、アポトーシスの減少から、腫瘍細胞の増殖が認められました。さらに、aggressive な、悪性リンパ腫 activated B-cell-like (ABC) DLBCL の半分以上に、NF-κB を positive、あ

るいは negative に調整する遺伝子 (negative (*TNFAIP3*, also called *A20*) and positive (*CARD11*, *TRAF2*, *TRAF5*, *MAP3K7 (TAK1)* and *TNFRSF11A (RANK)*) の somatic mutation が確認されました。

このように、A20 は、IκB がユビキチンされて分解する酵素に抑制して、炎症性刺激による活性化が過剰になるのにストップをかけています(右図)。A20 の遺伝子変異により、胃組織ではピロリ菌などによる慢性炎症を受けた時の B 細胞系のクローン増殖に抑制がかからなくなり、monoclonal な増殖を引き起こし、MALT が発症してしまうというお話です。



シェーグレン症候群では、悪性リンパ腫の発症する危険率:13-44 倍であり、逆に、非ホジキンリンパ腫の 7.6%が自己免疫性疾患で、2.6%がシェーグレン症候群です。複数の自己免疫疾患においても、どうも A20 が犯人として疑わしいというのが、折口先生のお考えのようです。近い将来、明らかにしていただけるものと思われま

(文責 阿比留)