

審査結果の要旨

報告番号	乙 第 2899 号	氏名	佐々木裕哉
審査担当者	主査	矢野 博久	(印)
	副主査	毛薩 裕司	(印)
	副主査	杉田 淳二	(印)
主論文題目： Analysis of the BRAFV600E mutation in 19 cases of Langerhans cell histiocytosis in Japan (本邦におけるランゲルハンス組織球症 19 例に対する BRAFV600E 変異の解析)			

審査結果の要旨 (意見)

ランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis, LCH) は、CD1a 及び CD207 陽性の樹状細胞がクローン性に増殖する稀な疾患であり、BRAF の遺伝子変異が関連していると欧米で報告されているが、日本の症例におけるその検討は不十分である。今回、19 症例の日本人の LCH における BRAFV600E 遺伝子変異の有無を変異特異的抗体による免疫染色と DNA ダイレクトシーケンスの二つの方法で解析した。その結果、日本におけるこの遺伝子変異の頻度は欧米より低く 21% に留まり、遺伝子変異はダイレクトシーケンス法のみで検出可能であり、変異検出におけるダイレクトシーケンス法の必要性や重要性を明らかにした。本研究は、LCH の日本における発生頻度を初めて明らかにし、今後、LCH の発生機序や診断・治療に重要な示唆を与える研究であり、学位論文として極めて価値の高いものであると判断する。

論文要旨

ランゲルハンス細胞組織球症 (LCH) は樹状細胞がクローン性に増殖した稀な疾患であり、CD1a 陽性、CD207 陽性によって特徴付けられる。遺伝子変異 BRAFV600E は組織球系疾患や樹状細胞系疾患に認められることがあり、MAPキナーゼ経路の活性化に関与する。我々は 19 症例の LCH 患者検体を用いて BRAF 変異解析を行った。BRAF 変異の hot spot である exon 15 に対してダイレクトシーケンス法を行い、4 症例 (21%) において BRAFV600E 変異を検出した。本研究における BRAFV600E の検出頻度は米国およびドイツからの報告よりも低い。一方、アジアからの報告では BRAFV600E 変異の割合は低い。これらは民族間で LCH の病因に遺伝学的背景が関与する可能性を示唆する。また、変異特異的モノクローナル抗体を用いた免疫染色法により LCH における BRAFV600E 解析を試みたが、ダイレクトシーケンス法で変異症例として同定した 4 例のいずれにおいてもその検出は困難であった。LCH の BRAF 変異解析はダイレクトシーケンス法で行うことが望ましい。