

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目「Epstein-Barr virus (EBV) 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) における臨床病理学的検討」

学位申請者 佐藤 亜依

審査結果内容：

加齢性 EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫は、EBV 陰性と比較して予後不良とされているが、現時点で標準治療とされる rituximab を加えた R-CHOP 療法が導入されて以後の予後評価については解析されていない。本論文では、EBV 陽性 DLBCL について臨床病理学的視点から予後解析を行うとともに、EBV の腫瘍微小環境への影響について、腫瘍関連マクロファージに注目して臨床病理学的検討を行った。

2007 年から 2011 年に当施設で診断された DLBCL260 症例について解析し、EBV 陽性では有意に PS が不良であった。Rituximab 併用化学療法を行った 216 症例の生存解析では、EBV 陽性症例は、陰性症例に比し、OS および PFS とともに有意に不良であった ($p=0.0002$, $p<0.0001$)。さらに Cox 比例ハザード回帰解析においても、EBV 陽性細胞の有無は、独立した、もっともハザード比が高い予後不良因子であることが明らかになった。

また、DLBCL の腫瘍微小環境、特に腫瘍関連マクロファージの検討では、M2 型マクロファージが予後不良因子であることを初めて明らかにした。この知見は、DLBCL の新しい治療戦略につながる可能性のあるものである。しかし、EBV 陽性症例で、EBV 陰性群に比して、M2 型マクロファージの陽性率が高い傾向が見られたが、解析症例数が少なく、EBV との明確な関連性は、証明できなかった。EBV 陽性 DLBCL は、希少疾患であり、本研究を基に、多施設共同研究を計画し、多数例による解析が期待される。

本論文に対して、各審査委員から次のような質疑がなされた。

- 1) DLBCL の Cox 比例ハザード回帰モデルによる予後解析において、比例ハザードは保たれているか？
- 2) DLBCL の既存の予後因子を考慮する必要はないか？
- 3) 本疾患の長期生存を示す症例に共通する特徴はあるか？
- 4) M2 マクロファージの存在を CD163 の発現のみで検出してよいのか？
- 5) 本疾患における IL-21 の関与はどうか？
- 6) 再活性化した EBV 感染細胞が、DLBCL など多彩なリンパ系腫瘍になる機序はどのようなものが考えられるか？
- 7) 抗腫瘍免疫が抑制されている場合、どのような治療戦略が期待されるか？
- 8) 本疾患で PD-L1 は発現しているのか？
- 9) 本疾患と M2 マクロファージの相互作用に関する今後の研究計画は、どのようなものか？

これらの質問に対して申請者は、自身の今までの研究から得られた知見と文献的なエビデンスを基にわかりやすく、的確に回答した。さらに本研究の限界と今後の研究の必要性を十分に理解し、本研究の今後の展開を述べた。とくに、予後不良の本疾患における、新たな治療戦略につながる展開に言及し、大きな期待が寄せられた。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。
したがって、申請者 佐藤 亜依 は東海大学博士（医学）の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	医学博士	徳田	裕	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	小林	広幸	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	安藤	潔	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（薬学）	穂積	勝人	医学部准教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	幸谷	愛	医学部准教授	（医学研究科先端医科学専攻）