

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目 「The multilobated morphology is still a better prognosis factor of
diffuse large B-cell lymphoma in the R-CHOP era」
(R-CHOP 時代においても分葉状核はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の予後良好因子
である)

学位申請者 伊藤 淳史

本論文は、分葉状核を有するびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）の病理学的、遺伝学的特徴を明らかにするとともに、その他の DLBCL より予後良好であるかを検証した論文である。

2007 年から 2013 年に東海大学医学部附属病院で診断された DLBCL 320 例の中で、HE 染色で形態を評価できなかった 8 例を対象とした。分葉状核を有する DLBCL 35 例、その他の DLBCL 277 例を対象として治療成績、検査所見を解析するとともに、免疫組織化学的解析、遺伝子発現解析を行った。その結果分葉状核を有する DLBCL は OS、PFS とともにその他の DLBCL と比較して有意に延長しており、分葉状核を有する DLBCL であることは、sIL-2R、IPI と共に独立した予後因子であることが明らかになった。免疫組織学的には分葉状核を有する DLBCL は GCB 表現型が 46%と通常のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の 27%より優位で、且つ CD10 陽性の傾向があり、胚中心の Centrocyte 由来が想定された。また遺伝子発現解析では、リゾリン脂質受容体である S1P 受容体の高発現や B 細胞受容体が、抗原刺激によって活性化する際のアダプター分子 BTK の高発現が認められた一方、一般的には予後不良マーカーとされる Tumor Suppressor である P21 や P53 の欠失が分葉状核 DLBCL の特徴であった。

本論文は、悪性リンパ腫の半分近くを占める DLBCL を形態で分類することが、治療を考える上で有用な情報をもたらすことを示しており、非常に有用な研究である。

本論文に関して各委員から次のような質疑がなされた。

- 1) 正常 B 細胞のカウンターパートとしてこれまでの研究により、胚中心（Germinal Center ; GC）B 細胞が示唆されているが、それを明確にするためには抗原認識部位 VDJ 領域の体細胞変異を調べるのが重要と考えられるが、なされていないのはなぜか。
- 2) 分葉状核は活性化した好中球などでも認められるが、がん細胞一般的な性質として共通するものはどのような性質が予想されるのか。
- 3) 悪性度の高いがんで認められるとの応答について、なぜ、DLBCL では予後が際立って良好なのか。
- 4) S1P 受容体の高発現が DLBCL 細胞をリンパ節などの腫瘍病変臓器に腫瘍細胞にとどめておき、多臓器へと浸潤させないことが予後良好の理由ではないかとの考察について、以前、S1P の専門家 Cyster J が S1P の受容体を欠損させるとリンパ腫発生が阻害されることを報告していることについて。
- 5) BTK が高発現していることについて。近年慢性リンパ性白血病 (CLL) などで顕著な治療成績を示している BTK 阻害剤に治療効果が認められる可能性について。
- 6) GCB 表現型が多変量解析で独立した因子として抽出されなかった理由は何か？
- 7) 治療法に関して R-CHOP でない Other の方が予後良好に見えたが実際の治療の内容や予後延長の理由は何を考えるか？
- 8) 分葉状核を有するびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の細胞樹系図の原理を教えてください。
- 9) 固形腫瘍では純形態学的には一般的には異型が高度な方が予後不良に寄与するのが一般的で

あるが、液性がんでは異型が高度な程 necrosis ならびに apoptosis が生じやすく化学療法に感受性があり予後良好に寄与すると考えて妥当なのか？私見でいいので教えてほしい。

10) Shimano らの論文より分葉状核と Polypoid chromosomal abnormality を有する。

Hodgikin 様の RS 細胞と本研究で示された分葉状核を有する腫瘍細胞と実際具体的には如何に区別したのか？

11) 分葉状核をもつ DLBCL は胚中心由来ではないかとする仮説は、免疫組織化学と expression profiling の結果からは証明されなかったが、今後どのような検索が必要か。

12) mDLBCL は GCB 由来という仮説から本研究はスタートしているが、仮説は崩れているのか？

13) 予後良好であることの原因は何か？

14) 遺伝子コピー数を比較した際に、他のリンパ系腫瘍では予後不良であるとされる遺伝子の欠損が多いようだが、なぜ、予後が良好なのか？

15) 診断者により分葉状核を有する DLBCL の診断のばらつきはないか。

これらの質問に対して申請者は、自身の研究から得られた知見と文献的な考察、さらには自身の病理医としての経験により育まれた知識とを駆使して、自身の研究の限界と今後の研究の必要性も十分に理解した上で、的確かつ詳細な答弁を行った。また質疑応答を通じて、病理学領域のみならず血液腫瘍内科学領域に関する幅広い知識と考察力が備わっていることが伺え、今後の研究の発展に大い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 伊藤 淳史 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	博士（医学）	横山 健次	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	田尻 琢磨	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	医学博士	中村 直哉	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	幸谷 愛	医学部教授	（医学研究科先端医科学専攻）
委員	博士（医学）	鬼塚 真仁	医学部准教授	（医学研究科先端医科学専攻）