



Title	Prognostic Significance of BACH2 Expression in Diffuse Large B-Cell Lymphoma : A Study of the Osaka Lymphoma Study Group
Author(s)	坂根, 恵美子
Citation	大阪大学, 2006, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/47387
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	さかね いしかわ えみ こ 坂根（石川）恵美子
博士の専攻分野の名称	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	第 20643 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 18 年 8 月 18 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Prognostic Significance of BACH2 Expression in Diffuse Large B-Cell Lymphoma : A Study of the Osaka Lymphoma Study Group (大阪リンパ腫研究会による、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における BACH2 遺伝子の発現と予後との関係の研究)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 青 笹 克 之 (副査) 教 授 仲 野 徹 教 授 川 瀬 一 郎

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕日本における悪性リンパ腫の罹患率は 1975 年から 1995 年の間に男性では 1.5 倍、女性では 1.66 倍に増加し、1988 年における罹患率（人口 10 万人対）は 8.7、女性で 5.2 である。新 WHO 分類においてびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL）は世界においても日本においても悪性リンパ腫の約 30%を占める最大病型であるが、細胞形態のうえからはかつてはいくつかの組織型に分割されたものを包含していることから、予後や治療に対する反応が大きく異なる多様な臨床像を呈する疾患群となっている。このため、診断時に予後予測とそれに基づく個別の治療方針をたてることが必要とされている。DLBCL は無治療で病変が月単位で進行する aggressive リンパ腫のひとつで、その治療方針は、国際予後指標（International Prognostic Index : IPI）に基づき決定されてきた。近年 cDNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現プロファイリングによる分類や、BCL6、BCL2 等リンパ腫発症に至るメカニズムおよび生物学的予後因子が提唱されている。しかしながら、IPI には上記の生物学的予後因子は含まれていない。BACH2 遺伝子は 6q15 に位置する転写因子で、B 細胞系統、および B 細胞性悪性リンパ腫に特異的に発現する。BACH2 遺伝子は酸化ストレスに対してアポトーシスを誘導し、癌抑制遺伝子の一種と考えられている。本研究は、BACH2 の発現が既存の予後因子である IPI 以外の新たな DLBCL の層別化の指標となる可能性について検討したものである。

〔方法〕1999 年 11 月 1 日から 2003 年 8 月 31 日の間に大阪リンパ腫研究会に登録された、リンパ増殖性疾患 1383 例のうち、1175 例が悪性リンパ腫と診断され、490 例が DLBCL と診断された、すべての標本は、WHO 分類に従って中央診断された。その中で、十分な臨床情報の得られた 108 例に対して本研究は行われた。パラフィン包埋切片に Envision⁺ system を使って 500 倍希釈のウサギ由来の BACH2 ポリクローナル抗体により免疫染色を行った。内皮細胞を内因性のコントロールとして、腫瘍細胞の 50%以上が内皮細胞と同程度かより強い染色性を示す場合に、level 1、内皮細胞より弱い染色性を示す場合に level 2 とした。20 例は新鮮凍結検体を用いて RT-PCR 法により BACH2 mRNA の定量を行った。

〔成績〕DLBCL 108 症例の化学療法の成績は 62%が完全寛解に達し、5 年生存率は 51.7%であった。RT-PCR 法に

よる BACH2 の mRNA の発現レベルは level 1 が level 2 より強い傾向を示した。BACH2 抗体による免疫染色の結果は 108 症例のうち 35 例 (32.4%) が level 1、73 例 (67.6%) が level 2 であった。単変量解析の結果、BACH2 免疫染色で level 1 であった群は 5 年生存率で有意に予後が良好であった。(70.2% vs 45.3%; $P < .05$) その他、病期、節外病変数、腫瘍の最大径、performance status (PS)、血清 LDH、IPI、治療効果について、各々単変量解析を行ったところ、5 年生存率に有意差を認めた。左記の有意差を認めたなかで、多変量解析をおこなったところ、BACH2 level、PS、血清 LDH、治療効果が独立した予後因子であることが示された。さらに、IPI の中等度と高リスク群に関しては BACH2 level 1 であった群が有意に予後良好であった。

〔総括〕本研究は、ウサギから精製されたポリクローナル抗体である、BACH2 抗体による免疫染色の手法を用いて、DLBCL 108 症例のパラフィン切片標本上の BACH2 の発現を蛋白質のレベルで検出した。BACH2 の免疫染色は簡便な手技であり、臨床において、IPI に組み合わせ DLBCL の新たな層別化を可能にし、治療方針の決定に有用であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

DLBCL は、悪性リンパ腫の約 30-45% を占める最大病型であり、かつてはいくつかの組織型に分割されたものを包含していることから、予後や治療に対する反応性が大きく異なる疾患群となっている。また、無治療での生存期間が月単位である aggressive lymphoma のひとつで、初診時に予後予測とそれに基づく個別の治療方針をたてる必要があるとされている。予後予測には、現在 international prognostic index (IPI) が広く使われているが、さらなる治療の層別化のために、生物学的予後因子の開発が進められている。BACH2 は転写因子で、癌抑制遺伝子の一種と考えられている。本研究では DLBCL 108 症例の生検標本を BACH2 抗体で免疫染色することにより、BACH2 発現を調べ、その予後を解析した。その結果 BACH2 の発現が強い群が有意に予後良好であることが示された。BACH2 免疫染色は簡便な手技であり、臨床において IPI や他の生物学的予後因子と組み合わせ、DLBCL の層別化を可能にし、安全で効率的な治療方針の決定に有用である。以上のことから、本研究論文は学位論文に値すると考えられる。