Osaka University Knowledge Archive

Title	The expression of anamorsin in diffuse large B cell lymphoma : Possible prognostic biomarker for low IPI patients
Author(s)	沈沢, 尚恵
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48976
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【37】

氏　　名	沈　沢　尚　恵（しず さわ たか え）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２１８２７　号
学位授与年月日	平成 20 年３月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科分子病態医学専攻
学　位　論　文　名	The expression of anamorsin in diffuse large B cell lymphoma : Possible prognostic biomarker for low IPI patients （びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫におけるアナモルシンの発現：アナモルシンは低リスク症例において生物学的予後因子となりうる）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　金倉　　譲 （副査） 教　授　川瀬　一郎　　教　授　野口眞三郎

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

アナモルシン（AM）は我々の研究室で同定した細胞死に抵抗性を示す新規分子である。AM は既知の細胞周期関連分子やアポトーシス関連分子とは一切相同性を示さないが、AM のアミノ酸配列を用いたモチーフ検索からはメチルトランスフェラーゼモチーフを有することが判明し、メチルトランスフェラーゼとして機能している可能性が示唆されている。さらに、AM のノックアウトマウスは造血不全をきたし胎生後期に致死となり、AM が胎児の二次造血に必須の分子であることが明らかとなった。また、AM のトランスジェニックマウスの脾臓では白脾髄の拡大と B リンパ球の増加が認められる。本研究では AM に対する単クローン抗体を用い、悪性リンパ腫、特にびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）における AM の発現を免疫組織化学染色法にて調べ、臨床的予後因子、治療反応性や生命予後などの臨床データと比較することにより、DLBCL における AM 発現の臨床的意義を検討した。

〔　方法ならびに成績　〕

対象は大阪リンパ腫研究会に登録された DLBCL 患者 234 症例を用いた。全症例の腫瘍細胞における AM 発現レベルを、抗 AM 抗体を用いた免疫組織化学染色により、血管内皮細胞における AM の発現と比較して強く発現している例とそれ以外に分けたところ、89 例（38%）が AM を強発現していた。AM の発現強度と臨床データとの比較をおこなったところ、全生存率（OS）、治療への反応性、DLBCL の臨床的予後指標である International prognostic index（IPI）などとの間には有意な相関関係をみいだすことはできなかった。ところが、Rituximab（Rx）による治療の有無で症例を２群に分け OS を検討すると、Rx による治療を行っていない群において、AM を強く発現している症例は有意に生命予後が不良であった。また、IPI で低リスク群に属する症例、あるいは DLBCL を Hans CP らが報告しているように、CD10、BCL-6、MUMU-1 の発現パターンにより Germinal center B cell type（GCB type）と non-GCB type に分けた場合の non-GCB type において、AM の強発現例は有意に生命予後が不良であった。さらに、これらの亜群で、Rx 治療を受けていない場合は、有意差がより著明となった。

〔 総　　括 〕

本研究結果から AM が一部の悪性リンパ腫において強く発現していることが明らかとなった。AM が抗細胞死作用を有する分子であることから、AM の過剰発現は悪性リンパ腫細胞の腫瘍化あるいは増殖機構に何らかの役割を果たしている可能性が考えられた。

また、臨床データとの比較によって AM が強発現していることは、IPI の低リスク群や non-GCB type の DLBCL において予後不良因子となり、特に Rx 治療をおこなっていない場合に明らかであった。DLBCL は非ホジキン悪性リンパ腫の中ではもっとも頻度の高い組織型であるが、治療への反応性や生命予後は症例ごとの差が大きく、単一な疾患とは考えにくい。そのため、DLBCL の適切な治療をおこなうためには症例の層別化が必要である。これまで、DLBCL の層別化の試みが種々行われ、IPI は臨床的に広く用いられている。また、GCB type と non-GCB type に分けることも生物学的な層別化の一つの方法であり、生命予後を予測するものである。本研究結果から、DLBCL 腫瘍細胞の AM 発現レベルを検討し、これらの予後因子と組み合わせることにより、より詳細な DLBCL の層別化に寄与できる可能性が示唆された。本研究はレトロスペクティブな解析であるため、AM を用いた DLBCL 症例の層別化がより適切な治療法の選択を可能にできるかどうかの検証は、今後、プロスペクティブな臨床試験が必要であると考えられた。

論文審査の結果の要旨

本論文では、抗細胞死作用を有する新規分子アナモルシン（AM）の悪性リンパ腫、特に最も頻度の高いびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）における発現とその臨床的意義を検討している。DLBCL の約 40%の症例で AM が強発現している事を見出し、又 AM を強発現している症例は、Rituximab による治療を受けていない群、国際予後指標で低リスク群、あるいは Germinal center B cell (GCB) type と non-GCB type に分けた場合の non-GCB type 群において、有意に生命予後が不良である事も明らかにしている。

本論文の結果から、AM が DLBCL 細胞の腫瘍化や増殖機構に何らかの役割を果たしている可能性や、AM が DLBCL の新たな生物学的予後因子となりうる可能性が示されており、DLBCL の新たな病態解明や新しい治療の選択基準に結びつくと思われる。以上より、本論文は学位論文に値する。