論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号

氏　　名　徳永隆之

論　文　題　目

De novo diffuse large B-cell lymphoma with a CD20 immunohistochemistry-positive and flow cytometry-negative phenotype: Molecular mechanisms and correlation with rituximab sensitivity

(CD20 免疫染色陽性、フローサイトメトリー陰性の表現型を示す、初発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫：分子メカニズムとリツキシマブ感受性との関連)

論文審査担当者

主　査　委　員　名古屋大学教授　磯部隆一

委　員　名古屋大学教授　辻川知一

委　員　名古屋大学教授　木村宏

指導教授　名古屋大学教授　室原豊明

論文審査の結果の要旨

リツキシマブはCD20表面抗原に対するマウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体治療薬である。CD20陽性B細胞性リンパ腫(BCL)に対するリツキシマブ併用化学療法の有効性が確認される一方で、リツキシマブ治療に抵抗性を示す症例も経験されている。

CD20蛋白はpre-B細胞から成熟B細胞に至るまでのB細胞に特異的に発現する表面抗原で、90%以上のBCLに発現しているが、初発のBCLにおいて、CD20の発現異常を認める症例が存在し、リツキシマブ治療抵抗性との関連が示唆されている。これまでに、リツキシマブ治療を含む併用化学療法後にCD20蛋白発現が低下し、CD20免疫染色（IHC）陰性、フローサイト解析（FCM）陰性となり、リツキシマブ治療抵抗性となる患者が報告されている。一方、初発のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）の中にCD20蛋白の発現がIHC陽性、FCM陰性を示す症例も経験されているが、その分子生物学的背景、予後やリツキシマブ治療に対する感受性などの臨床的意義については、これまでに明らかにされていない。

本研究では、CD20 IHC(+)/FCM(-)を示すDLBCL患者より得られたリンパ節生検材料を用いて、分子機序の解明とリツキシマブの抗腫瘍効果についての検討を行った。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1．名古屋大学医学部附属病院において治療を受けた初発DLBCL患者のうち、IHCとFCM解析を施行された患者は37人であった。そのうち、CD20 IHC(+)/FCM(+)患者は29症例(78%)、IHC(+)/FCM(-)患者は8症例(22%)であった。

2．*CD20*mRNA発現量の低下がIHC(+)/FCM(-)の表現型に関与している可能性が示唆された。CD20蛋白の発現低下も確認され、FCM解析陰性は単なるCD20内在化による表現型の変化ではないことが示唆された。

3．これらの症例に対する初回治療への反応性は概して良好であり、明らかな予後との関連性は確認されなかった。

4．蛍光標識リツキシマブを用いたFCM解析においては、CD20平均蛍光強度は陽性コントロールに比べて低い傾向であったが有意差は確認されなかった。

5．本表現型を示す腫瘍に対して、リツキシマブによる細胞傷害活性が部分的に発揮される可能性が示唆された。

本研究は、CD20 IHC(+)/FCM(-)を示す初発DLBCLの分子生物学的背景、予後やリツキシマブ治療に対する感受性などの臨床的意義について、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙２

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第　　号	氏　名　徳永隆之
試験担当者	主　査　磯部健一　三浦剛　高木村宏 指導教授　宮原豊明	

（試験の結果の要旨）

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

１．CD20 IHC(+)/FCM(-)の表現型を示す症例の発生頻度について

２．この表現型を示す現象の分子機序について

３．この表現型を示す症例の予後との関連性について

４．この表現型を示す腫瘍細胞のリツキシマブとの結合について

５．この表現型を示す腫瘍細胞のリツキシマブ感受性について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、血液・腫瘍内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。