

別紙 1-1

## 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 河野 奨

論 文 題 目

Clinicopathologic Analysis of Primary Adrenal Diffuse Large B-Cell Lymphoma  
*A Reappraisal of 23 Japanese Patients Based on EBV Association and PD-L1 Expression in Tumor Cells*

(副腎原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の臨床病理学的検討  
日本人症例 23 例の EBV との関連及び腫瘍細胞における PD-L1 の発現に着目した再評価)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 豊國 伸哉

名古屋大学教授  
委員 榎本 篤

名古屋大学教授  
委員 木村 宏

名古屋大学教授  
指導教授 加留部 謙之輔

## 論文審査の結果の要旨

副腎原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (PA-DLBCL) 23 例につきその臨床病理学的特徴を検討し、Epstein-Barr Virus (EBV) 及び Programmed cell death ligand 1 (PD-L1) の発現との関連につき検討した。23 例中、メトトレキサート関連リンパ増殖性疾患を背景に有する患者 2 例を含む 9 例で EBV-encoded small RNA (EBER) が検出され、23 例中 6 例で PD-L1 の発現が見られた。23 例中 4 例で腫瘍細胞の血管内増殖が見られ、その全てで PD-L1 発現が見られた。23 例を EBER<sup>+</sup>群、EBER<sup>-</sup>PD-L1<sup>+</sup>群、EBER<sup>-</sup>PD-L1<sup>-</sup>群の 3 群に分けてその予後について検討したところ、EBER<sup>+</sup>群が最も予後不良であり EBER<sup>-</sup>PD-L1<sup>-</sup>群が最も予後良好であった。PA-DLBCL はそれぞれ固有の臨床的、病理学的、および予後の特徴のある 3 群に分けられ、それらには免疫逃避や免疫不全が関与している可能性があることを示唆した。

本研究に関し、以下の点を議論した。

1. PA-DLBCL のもっとも一般的な症状は腹痛と副腎腫瘍とされ、その他倦怠感や体重減少などの非特異的な症状のみを呈する例が多いとされる。副腎不全を呈した例、色素沈着を主訴として発見された例の報告もあり、倦怠感や体重減少も踏まえるとホルモン症状としては Addison 病に類似した副腎皮質不全を呈する例が多いと考えられるが、元来希少疾患であり文献的にも十分な検討はなされていない。

2. 他の悪性腫瘍や他臓器の DLBCL においては多くで PD-L1 は予後不良因子とされているが、本研究の EBER<sup>-</sup>PD-L1<sup>+</sup>群は EBER<sup>+</sup>群に比してやや予後良好であった。これは EBV が予後因子としてより強力であることを示していると考えられ、実際に現在の DLBCL の分類には EBV のみが入り入れられている。今後 PD-L1 の関与が明らかになれば分類として重要なものとなる可能性がある。また PD-L1<sup>+</sup> PA-DLBCL や、予後不良として知られる血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫において PD-1 遮断薬が有効である可能性も示唆される。

3. 23 例中、検討した 19 例全てで腫瘍周囲のリンパ球やマクロファージに種々の割合で PD-L1 発現が見られたが、予後との相関はなかった。

4. 23 例中 21 例で Myc 遺伝子転座について検討したところ 1 例で転座が見られた。この 1 例についてさらに Bcl-2 及び Bcl-6 との転座の有無を検討したところ Bcl-6 遺伝子との転座が見られた。

本研究は、PA-DLBCL の本態及び DLBCL 一般における免疫逃避や免疫不全の関連を検討する上で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。

## 試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	河野 奨
試験担当者	主査 豊國 伸哉		副査 <sub>1</sub> 榎本 篤	
	副査 <sub>2</sub> 木村 宏		指導教授 加留部 謙之輔	
(試験の結果の要旨)				
<p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 副腎原発びまん性大細胞性B細胞リンパ腫の臨床的特徴について</li><li>2. PD-L1発現と予後との関連について</li><li>3. 微小環境におけるPD-L1の発現について</li><li>4. いわゆるdouble hitリンパ腫との関係について</li></ol> <p>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、臓器病態診断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。</p>				