

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 吉田稚明

論 文 題 目


Molecular Characterization of Chronic-type
Adult T-cell Leukemia/Lymphoma

(慢性型成人 T 細胞白血病／リンパ腫の分子学的特徴)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委 員 木 村 宏 

名古屋大学教授

委 員 豊 岡 伸 哉 

名古屋大学教授

委 員 小 島 啓 二 

名古屋大学教授

指 導 教 授 中 村 栄 苑 

論文審査の結果の要旨

今回、oligo-array comparative hybridization と gene expression profiling を用いて慢性型成人 T 細胞白血病／リンパ腫 (ATL) と急性型 ATL のゲノム異常を比較し、細胞周期の脱制御をもたらす *CDKN2A* の欠失と、免疫逃避機構に関与する *CD58* 異常が慢性型に比べて急性型で有意に多い異常であることを見出した。臨床情報と相関させると、細胞周期脱制御あるいは免疫逃避をもたらす遺伝子異常を有している慢性型症例は、それら異常を有さない症例に比べて有意に急性転化率が高かった。これらの結果から、細胞周期の脱制御、また免疫逃避機構が慢性型 ATL の急性転化に関与している可能性が示唆された。更にこれら異常は今後慢性型 ATL 患者の急性転化予測マーカーとなりうる可能性があると考えられた。





本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 悪性リンパ腫の一つである diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) では、*CD58* のゲノム欠失や遺伝子変異により腫瘍細胞が NK 細胞や細胞傷害性 T 細胞から逃避することが示されている。このため、*CD58* の欠失異常が特に集中している急性型 ATL 病態にとっても DLBCL と同様な免疫逃避機構が重要である可能性が考えられる。現在、human T-cell leukemia virus type-1 キャリアでの免疫抑制剤内服は ATL 発症のリスクとされており、これもまた免疫逃避機構の存在を示唆するものである。本研究の結果は、ATL での免疫逃避機構がゲノム異常により生じており、かつ慢性型 ATL 患者の急性転化機構に関与することを示唆している。
2. *CDKN2A* がコードする INK4a と ARF をそれぞれ ATL 細胞株に遺伝子導入すると、細胞周期の停止がもたらされると共にアポトーシス細胞の増加がみられた。この結果からは、ATL において細胞周期に対する分子標的薬が有効である可能性が示唆され、他の腫瘍で効果が報告されている CDK 阻害剤などは有効な治療薬となる可能性がある。
3. 慢性型 ATL で頻度高く認められたゲノム異常は、急性型 ATL 検体でも同様に頻度高く認められた。同ゲノム異常部には、T 細胞性受容体シグナル機構に関与する遺伝子や (*FYN*, *SYK* など)、T 細胞の分化に重要な遺伝子 (*IRF4*, *NOTCH1* など) などが存在していた。これらは慢性型 ATL 発症、また ATL 発症に関与する初期異常の可能性もある。

本研究は、ATL の発症ならびに急性転化機構に関与する分子機構の解明するうえで、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	吉田稚明
試験担当者	主査	木村宏  豊岡伸哉  小島勢二 		
	指導教授	中村孝晃 		
(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">1. 成人T細胞白血病／リンパ腫（ATL）におけるCD58異常の意義について2. ATLにおける細胞周期に対する分子標的薬の有用性について3. 慢性型ATLの発症に関与する分子学的異常について				
<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>				