

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 高 木 雄 介

論 文 題 目

SPIB is a novel prognostic factor in diffuse large B-cell lymphoma that mediates apoptosis via the PI3K-AKT pathway

(びまん性大細胞型B細胞リンパ腫において、SPIBはPI3K-AKT経路を介してアポトーシスを調節する新規予後因子である)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査

委員

下 正



名古屋大学教授

委員

木 村

宏 

名古屋大学教授

委員

岡 島 徹 也



名古屋大学教授

指導教授

清 井

仁 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、初発のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) 134 例を対象に病理組織における SPIB 発現を免疫染色にて評価し、SPIB 発現が DLBCL、特に GCB 型 DLBCL における新たな予後不良因子となる可能性を示した。また、SPIB 強制発現株を用いた検討において、SPIB が AKT 経路を介した抗アポトーシス作用に関与しており、この作用が pAKT を阻害することで克服される事を確認した。この結果、既報にあった ABC 型 DLBCL のみならず、GCB 型 DLBCL においても SPIB 発現がその病態に関与している可能性が示された。また、SPIB 高発現の DLBCL において AKT が治療標的となる可能性があり、SPIB 発現が PI3K-AKT 経路阻害薬を用いた治療を選択する上で有用な代替マーカーとなる可能性が示された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 中枢神経原発 DLBCL や精巣原発 DLBCL において 19 番染色体長腕の増幅が高頻度で報告されており、その病態への関与が示唆されるが、同染色体上に存在する主な遺伝子としては *SPIB* 以外に *BCL3*、*LILRA3*、*BCL2L12*、*PAK4*、*PPP5C* などが挙げられる。*BCL3* は NF- $\kappa$ B 経路に関わる遺伝子で慢性リンパ性白血病への関与が知られている。*LILRA3* は *LILR* 遺伝子ファミリーの一つで、リンパ腫細胞により過剰発現された可溶性 *LILRA3* が腫瘍浸潤リンパ球に発現する *LILR* と競合することで antagonist として働き、腫瘍免疫からの回避に関与する可能性が考えられる。*BCL2L12* は *BCL2* 遺伝子ファミリーの一つで、アポトーシスを抑制する働きが知られている。*PAK4* は TNF $\alpha$  によって誘導される生存促進性経路に関与する。*PPP5C* は p53 によって誘導されるアポトーシスを阻害する。
2. 症例全体および GCB 型 DLBCL においては、SPIB 発現陰性群と比べて SPIB 発現陽性群で免疫染色による MYC 発現陽性症例の割合が有意に高かったが、MYC/BCL2 共発現リンパ腫の割合は両群間で有意な差を認めず、SPIB 発現と MYC/BCL2 共発現リンパ腫との間に明らかな相関は認めなかった。
3. SPIB 強制発現株は MOCK 細胞株と比較して BH3 mimetic である ABT-263 に対し治療抵抗性を示した。アポトーシス関連蛋白の発現を確認したところ、SPIB 強制発現株では抗アポトーシス蛋白である MCL1 の発現が維持されていた。また、AKT 経路が持続的に活性化されており、アポトーシス促進蛋白である BAD がリン酸化により不活化されていることが確認された。以上より、SPIB 発現が AKT 経路を介して抗アポトーシス作用により治療抵抗性に関与している可能性が示された。しかしながら、他の機序で SPIB が DLBCL 患者の生存に影響を与えている可能性もあるため、さらなる調査が必要である。

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	高木雄介
試験担当者	主査	柳 正	木村 宏	岡島徹也
	指導教授	清井 仁		
(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. 19番染色体長腕上にはSPIBの他にどのような遺伝子が存在しているか</li> <li>2. MYC発現およびMYC/BCL2共発現リンパ腫とSPIB発現との相関の有無について</li> <li>3. SPIB発現陽性DLBCL症例が予後不良となる機序について</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、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。</p>				