

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 高原大志


論 文 題 目

Synergistic activity of *Card11* mutant and *Bcl6* in the development of diffuse large B-cell lymphoma in a mouse model
(び慢性大細胞型B細胞性リンパ腫マウスモデルにおける変異型*Card11*と*Bcl6*の協調)


論文審査担当者

名古屋大学教授


主 査 委員

高橋 雅英 
名古屋大学教授

委員

木村 宏 
名古屋大学教授

委員

門松 健治 
名古屋大学教授

指導教授

中村 孝男 

論文審査の結果の要旨

今回、体外で誘導した胚中心 B 細胞にレトロウイルスにより遺伝子導入し、免疫不全マウスに移植するモデルを使用することにより、変異型 *Card11*、*Bcl6* の 2 つの遺伝子を導入すると、悪性リンパ腫（び慢性大細胞型 B 細胞性リンパ腫：DLBCL）の発症率と発症までの時間が有意に短縮することを示し、この 2 つの遺伝子が DLBCL の発症に協調していることが示唆された。その一方で、形成された腫瘍細胞に外因性の *Bcl2* は発現しておらず、外因性の *Bcl2* の関与は乏しいと考えられた。発症した腫瘍の細胞は IRF4、PRDM1、FOXP1 を発現しており、予後不良とされている Activated B-cell like (ABC-) DLBCL 様の形質を示した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 今回の実験においては *Bcl2* を胚中心 B 細胞に対して導入しているが、ヒトのリンパ腫発症で認められる *BCL2* の転座は骨髄で発生することが知られている。ヒトの *CARD11* 変異がどの分化段階で発生するかについては未だ十分に検討されていないが、様々な分化段階では異なる遺伝子異常の組み合わせが働いている可能性が考えられる。また、*CARD11* 変異と *BCL2* 転座の合併は Germinal center B-cell like DLBCL で頻度が高いと報告されている。今回のモデルで認められたリンパ腫は ABC-DLBCL 様の形質を示しており、ヒトの *BCL2* 転座を有する DLBCL とは別の発症機序を有すると考えられる。
2. 今回の実験において、変異型 *Card11* を導入された腫瘍細胞においては、p65 の核内移行により NF- κ B 経路が活性化していることが示された。p65 は DNA 結合部位の下流の遺伝子発現を正に制御するが、*Bcl6* は抑制型の転写因子であり、遺伝子発現を負に制御する。このため、これらは同じ遺伝子を標的として協調しているのではなく、複数の遺伝子に対する間接的な作用により協調していると予想される。網羅的遺伝子発現解析や chip-seq を用いた今後の検討が期待される。
3. 今回の実験においてはレシピエントマウスとして免疫不全マウスおよび通常のマウスを使用したが、腫瘍発症が認められたのは免疫不全マウスのみであった。ヒトの悪性リンパ腫ではしばしば免疫逃避機構の遺伝子異常を有することから、これらの遺伝子異常がレシピエントの腫瘍に対する免疫を回避するのに必要な可能性がある。

本研究は、DLBCL の発症機序を解明するうえで、重要な知見を提供し、治療モデルへの展開が期待される。

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ふさわ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	高原大志
試験担当者		主査	高橋雅策	木村 宏
		指導教授	中羽 幸男	門 弘 健

(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. 本実験系において、遺伝子導入後の胚中心B細胞の形態学的変化
2. *In vivo*の実験系を使用する意義について
3. 変異型*Card11*と*Bcl6*のリンパ腫発症における機序

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。