

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 鈴木 優香

論 文 題 目

Clinicopathological analysis of 46 cases with CD4+ and/or CD56+ immature hematolymphoid malignancy: reappraisal of blastic plasmacytoid dendritic cell and -related neoplasms

(CD4 陽性かつ/または CD56 陽性の未熟血液リンパ系腫瘍 46 症例の臨床病理学的解析：芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍と関連疾患の再評価)

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

豊岡伸哉 

名古屋大学教授

委員

木村 宏 

名古屋大学教授

指導教授

中村栄男 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍 (BPDCN) は、高齢者の皮膚に好発する予後不良の稀な血液リンパ系悪性腫瘍である。今回、BPDCN とその関連疾患に対して、新たな診断マーカー 3 抗体 (CD123, CD303, TCL1) の免疫染色を行った。少なくとも 1 抗体が陽性であった 41 例を皮膚病変の有無で比較した結果、皮膚病変のある群は、臨床病理学的に既知の報告とよく一致した均一な群であった。皮膚病変のない群は、発症年齢が若く、解剖学的部位に多様性があり、他の抗体陽性率も低かった。3 抗体全てが陰性であった 5 例は、T リンパ芽球性リンパ腫との鑑別や細胞傷害性因子発現の問題が残された。後者 2 群は症例数が少ないため、本態の解明には更なる症例蓄積を要する。新たな 3 抗体は、典型的な BPDCN の診断に有用なマーカーであった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 2002 年当初、5q, 6q, 12p, 13q, 15q 等の染色体異常が 40-70% の症例で報告された。2014 年には、遺伝子発現プロファイリングで NF- $\kappa$ B 経路を活性化する遺伝子の発現が指摘され、同年に、骨髄異形成症候群あるいは急性骨髄性白血病でみられる遺伝子変異 (*TET2*, *ASXL1*, *NPM1*) が報告された。2017 年、当院小児科との共同研究で、小児 5 例においては *MYB* 遺伝子のみ、大人 4 例 (44%) については、*TET2* などの一つ以上の他の遺伝子と *MYB* 遺伝子の変異があることを報告し、本疾患の原因遺伝子発見と検査法を報告している。
2. CD123 は、造血細胞の増殖と分化に関与する細胞表面蛋白質であり、IL-3 レセプター  $\alpha$  鎖として知られている。CD303 (Blood Dendritic Cell Antigen-2, BDCA-2) は、ヒトの血液、リンパ組織 (扁桃や骨髄)、非リンパ組織において、plasmacytoid dendritic cell に限定して発現する細胞表面蛋白質である。TCL1 遺伝子は、T 細胞リンパ芽球性白血病 (T-LBL) の責任遺伝子として報告された。TCL1 蛋白は、AKT1-3 のリン酸化や活性を促し細胞増殖に関わる。T-LBL や成人 T 細胞性白血病の腫瘍細胞、正常 B 細胞で発現しており、本疾患においては 90-95% と高率に陽性を示す。
3. 治療は多剤併用化学療法が中心であり、症例に応じて中枢神経症状予防のための髄注や放射線療法が追加される。高齢症例が多いため、皮膚局所に留まる際は局所切除のみを選択される場合もある。初回化学療法の反応は良好で、完全寛解を得たあとに、早期再発を来たして、1-2 年で死亡する経過が一般的である。

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	鈴木 優香
試験担当者	主査	高橋雅典	豊岡伸哉	木村宏
	指導教授	中羽孝男		

## (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. 腫瘍発生に関わる遺伝子や染色体異常について
2. 診断マーカー 3 抗体 (CD123, CD303, TCL1) について
3. 治療方法の選択肢と効果について

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、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。