

## 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 山下 大祐

論 文 題 目

Reappraisal of nodal Epstein-Barr Virus-negative cytotoxic T-cell lymphoma:  
Identification of indolent CD5<sup>+</sup> diseases

(節性 EBV 陰性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫の再評価:比較的予後良好な  
CD5 陽性群の同定)

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

高 橋 雅 英 


名古屋大学教授

委員

豊 岡 伸 哉 

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

今回、節性 EBV 陰性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫例に注目し、TCR 表現型を含めた臨床病理学的な再評価を行った。EBV 陽性例との比較結果は、我々が過去に報告した研究結果 (加藤ら Histopathology 2012, AJSP 2015) の確証性を追認することができた。また TCR 表現型に基づく分類を行った結果、CD5 陽性  $\alpha\beta$  型が EBV 陰性例において比較的予後良好群として同定した。このことは EBV 陰性例がヘテロな疾患群であることを示唆すると考える。現行の 2017 年 WHO 分類において、例えば皮下脂肪織炎様 T 細胞リンパ腫と皮膚原発  $\gamma\delta$  T 細胞リンパ腫は、それぞれ TCR 表現型が  $\alpha\beta$  型と  $\gamma\delta$  型に分類され、かつ前者が予後良好であることから、TCR 表現型の違いは T 細胞リンパ腫において予後予測になり得ると考える。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. CD4 は EBV 陰性例では、EBV 陽性例に比して有意に高発現していた ( $P=0.002$ )。EBV 陰性例における CD4 陽性例 27 例と陰性例 27 例に対して Fisher 検定による群比較を行った。TCR 表現型や細胞形態像および発症年齢など、いずれの臨床病理学的な項目において有意差を認めなかった。また予後にも差を認めなかった ( $P=0.37$ )。
2. 単変量解析の結果から EBV 陰性例における若年発症 (60 歳以下) は重要な予後良好因子であることが判明した ( $HR=0.27$ ,  $P=0.002$ )。一方、EBV 陽性例ではその傾向を示さなかったのは興味深い ( $HR=1.31$ ,  $P=0.44$ )。また多変量解析を進めた結果、比較的予後良好群として CD5 陽性 TCR $\alpha\beta$  型および NK 型の 17 例を同定した。この群は発症年齢や IPI や PIT におけるリスク群の違いを超えており、注目に値すると考える。
3. 末梢性 T 細胞リンパ腫の遺伝子において、近年、遺伝子学的解析が目覚ましい進歩を遂げている。たとえば血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫における IDH2 や TET family ならびに RHOA の遺伝子変異が報告されている。しかしながら、我々が知り得る限り、現時点で節性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫における特徴的な遺伝子変異の報告はない。今後は症例を更に追加して、遺伝子変異など含めた validation study の必要性を考えている。

本研究は、臨床医、病理医双方にとって、節性 EBV 陰性細胞傷害性 T 細胞リンパ腫に対する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	山下 大祐
試験担当者	主査	木村 宏	副査 <sub>1</sub>	高橋 雅英
	副査 <sub>2</sub>	豊田 伸哉	指導教授	中羽 孝男
(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. EBV陰性例のCD4陽性例と陰性例で臨床病理学的な差は認めたのか。</li> <li>2. 単/多変量解析による60歳以下に注目した意義について。</li> <li>3. 節性細胞傷害性T細胞リンパ腫における特徴的な遺伝子変異は報告されているのか。</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>				