

## 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 石川 恵里

論 文 題 目

A prognostic model, including the EBV status of tumor cells, for primary gastric diffuse large B-cell lymphoma in the rituximab era

(リツキシマブ世代における胃原発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の腫瘍細胞へのEBV感染状態を考慮した予後モデル)

論文審査担当者

主 査 委員

名古屋大学教授

柳野 正人 

委員

名古屋大学教授

小寺 泰弘 

委員

名古屋大学教授

清井 仁 

指導教授

名古屋大学教授

藤成 克弘 

## 論文審査の結果の要旨

別紙 1-2

今回、胃原発 diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL)において、EBV 感染状態に注目し、臨床病理学的な検討を行った。その結果、EBV 陽性例は EBV 陰性例と比較して、高頻度に腫瘍微小環境の免疫細胞に PD-L1 を発現しており、また予後不良であることを示した。さらに、Overall survival の独立予後不良因子として多発胃病変、EBER 陽性、B 症状あり、の 3 因子を抽出し、これらを組み合わせた予後モデルを作成した結果、胃原発 DLBCL 患者を 3 つの異なる予後グループに分類することができた。PD-L1 発現と関連を示す EBV 感染の有無を考慮した我々の新たな予後モデルは、今後の胃原発 DLBCL 患者に対する治療選択の上で有用である可能性が期待される。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 多発胃病変、EBER 陽性、B 症状あり、の 3 因子のうち 2 つ以上を満たす poor-DLP group はリツキシマブ世代における予後不良群であり、治療法の再検討が期待される。近年登場した抗 PD-1/PD-L1 抗体製剤が、腫瘍微小環境における免疫細胞の PD-L1 発現例で治療効果が高かったとの報告もあり、poor-gDLP group の中で、特に免疫細胞の PD-L1 発現によって特徴づけられる EBV 陽性胃原発 DLBCL 症例は免疫チェックポイント阻害薬の臨床試験の候補となりうる可能性があると考えられる。
2. その後の追加検討により、MYC 高発現は 25/117 例(21%)、BCL2 高発現は 104/221(47%)、両者に陽性を示す Double expressor は 11/116 例(9%)に認められた。また、リツキシマブ世代において Double expressor は、MYC・BCL2 両者に陰性もしくは一方に陽性を示す群に比べて有意に OS が不良であった。 $(P=0.004)$  近年、DLBCL において Double expressor は予後不良であると報告されており、胃原発例においても同様の結果が示された。
3. 本研究では、手術検体は 3/240 例であり、多くの症例は生検検体において評価を行った。PD-L1 に関しては腫瘍内の発現の不均一性が報告されており、生検検体における検討では腫瘍全体の PD-L1 発現を評価できていない可能性もあり、今後の検討課題である。
4. 今回の検討では、病変が播種状に認められる Stage IV の症例も含まれており、胃原発例と systemic disease との鑑別が問題となる。Stage IV の症例を除外して検討した場合には、疾患の予後か過小評価されてしまう可能性があり、本研究では既報に基づき、診断時に明らかに胃に主腫瘍が存在する場合を「胃原発」と定義した。本研究は、臨床医、病理医双方にとって、胃原発 DLBCL 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	石川 恵里
試験担当者	主査	柳野正人	副査 <sub>1</sub>	小寺泰弘
	副査 <sub>2</sub>	清井 仁	指導教授	藤成克弘
(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. 予後モデルを考慮した今後の治療戦略について</li> <li>2. MYCとBCL2のDouble expressor症例について</li> <li>3. 生検検体での評価について</li> <li>4. 胃原発例の定義について</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、消化器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>				