

氏名	能島 舞
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博 甲第5572号
学位授与の日付	平成29年6月30日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文題目	Frequent downregulation of BACH2 expression in Epstein -Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma (EBV陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫におけるBACH2の高率な発現低下)
論文審査委員	教授 松川昭博 教授 山田雅夫 准教授 團迫浩方

### 学位論文内容の要旨

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は代表的な B 細胞リンパ腫で、EBV 陽性例は予後不良である。BTB and CNC homology 2 (BACH2) は血液腫瘍での腫瘍抑制因子としての作用が注目されているが、EBV 陽性 DLBCL における働きは明らかではない。我々は EBV 陽性 DLBCL における BACH2 の発現傾向と、予後不良な臨床経過との関連を解析した。免疫組織化学では EBV 陽性例で BACH2 発現が有意に低下していたが、FISH で BACH2 遺伝子の両アレル欠失は同定されなかった。また、ウェスタンブロッティングで BACH2 遺伝子導入 FL-18-EB (EBV 陽性セルライン) において pTAK1 発現低下、p65 の核集積抑制がみられた。免疫組織化学では BACH2 陰性例は pTAK1 陽性を示し、p65、p50、p52 が有意に核に陽性を示した。以上より EBV 陽性 DLBCL の多くは BACH2 陰性で、BACH2 発現低下が TAK1 リン酸化を介した NFκB 経路の活性化に寄与することが示唆された。

### 論文審査結果の要旨

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)は代表的なB細胞リンパ腫で、EBV陽性例は予後不良である。申請者は、血液腫瘍抑制因子BTB and CNChomology2 (BACH2)に着目し、EBV陽性と陰性例での比較検討を行った。EBV陽性DLBCL23例とEBV陰性DLBCL43例の検討結果から、EBV陽性例でBACH2発現が有意に低下しており、BACH2の発現傾向と予後に有意な差を見いだした。BACH2遺伝子導入FL-18-EB (EBV陽性細胞株)では、pTAK1の発現は低下し、p65の核集積抑制が見られた。臨床例でBACH2陰性例はpTAK1陽性を示し、p65、p50、p52は有意に核で陽性を示した。以上より、EBV陽性DLBCLの多くはBACH2陰性で、BACH2発現低下は、TAK1リン酸化を介したNF-κB経路の活性化に寄与することを示した点は評価できる。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。