

氏名	藤井 将義
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5642号
学位授与の日付	平成29年12月27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	A20 (TNFAIP3) Alterations in Primary Intestinal Diffuse Large B-cell Lymphoma (消化管原発びまん性大細胞型B細胞リンパ腫におけるA20 (TNFAIP3) 遺伝子異常)
論文審査委員	教授 前田嘉信 教授 岡田裕之 准教授 片山博志

学位論文内容の要旨

消化管は、節外性非ホジキンリンパ腫がもっとも高頻度に発生する部位であり、消化管原発悪性リンパ腫の中でびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) はもっとも頻度の高い亜型である。A20 (TNFAIP3) 遺伝子異常は DLBCL の病因との関連が報告されており、消化管 DLBCL (GI-DLBCL) の一部で存在している。しかしながら、小腸および大腸の DLBCL の頻度やそれに特化した臨床病理学的関係は明らかでない。そのため、我々は A20 欠失および A20 蛋白発現と、52 例の消化管原発 DLBCL の臨床病理学的特徴について検討した。最も多い部位は回盲部 (75%)、次いで小腸 (13.5%) であった。

免疫組織化学的に、回盲部例は小腸例よりも有意に BCL6 ($p=0.027$) および MUM1 ($p=0.0001$) の発現が多かった。腫瘍径 >8 cm は独立予後不良因子であった ($p=0.03$)。47 例中 6 例 (13%) では A20 ヘテロ欠失が見られた一方、この 6 例では全例とも A20 蛋白発現が見られた。腸管 DLBCL での A20 遺伝子異常の有病率は低く、遺伝子欠失とタンパク発現に不一致が見られた。A20 遺伝子異常と臨床病理学的特徴には有意な関連がなかったが、原発性腸管 DLBCL における A20 および他の NF- κ B コンポーネントに関するさらなる研究が必要である。

論文審査結果の要旨

論文審査結果の要旨

A20 蛋白は、炎症シグナルを抑制する酵素として知られ、炎症にともなって活性化する NF- κ B を抑制する機能をもっている。びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) のうち 20% に A20 遺伝子異常を有することが報告されているが、腸管 DLBCL における A20 変化の頻度、および臨床病理学的意義は不明である。

本研究では、台湾の病院で外科的に切除された標本を、FISH および免疫組織化学的染色 (IHC) を用いて解析した。結果、47 例中 6 例 13% に A20 ヘテロ接合欠損を認めたが、臨床病理学的意義との関連はあきらかではなかった。6 例のうち 5 例は非 GCB 型であった。

委員からは FISH と IHC を用いた検討の意義についての質問があり、本研究からは症例数、解析方法における利点と限界について回答があった。

本研究は、回盲部を中心とした腸管 DLBCL における A20 変化の頻度を明らかにし、腸管 DLBCL のリンパ腫発生における A20 の意義について、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。