

氏 名	Lamia Mohamad Mohamad Abd Al-Kader
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 4839 号
学位授与の日付	平成 25 年 9 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	In aggressive variants of non-Hodgkin lymphomas, Ezh2 is strongly expressed and polycomb repressive complex PRC1.4 dominates over PRC1.2 (高悪性度非ホジキンリンパ腫においてEzh2は強発現し、 ポリコーム群蛋白質複合体PRC1.4はPRC1.2に対し優位に 発現する)
論文審査委員	教授 竹居 孝二 教授 加藤 宣之 准教授 金廣 有彦

学位論文内容の要旨

Polycomb group (PcG) proteins are important for the regulation of hematopoiesis by regulating chromatin compaction and silencing genes related to differentiation and cell cycle. Overexpression of enhancer of zeste homologue 2 (Ezh2) and Bmi-1/PCGF4 has been implicated in solid organ cancers, while Mel-18/PCGF2 has been reported as a tumor suppressor. Detailed expression profiles of PcG proteins and their diagnostic significance in malignant lymphomas are still unknown. In this study, we analyzed the expression levels of Ezh2, Bmi-1, Mel-18, and Ki67 in 197 Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma patient samples and in lymphoma cell lines using immunohistochemistry, fluorescent immunocytochemistry, and Western blotting. Immunohistochemical staining showed that Ezh2 expression was significantly increased in aggressive compared to indolent subtypes of B cell neoplasms ($P=0.000-0.030$), while no significant differences in Bmi-1 expression were found between these subtypes. Compared to the normal counterpart, T cell lymphomas showed significant overexpression of Bmi-1 ($P=0.011$) and Ezh2 ($P=0.000$). The Ki67 labeling index showed a positive correlation with Ezh2 expression in B cell lymphomas (correlation coefficient (Co)=0.983, $P=0.000$) and T/NK cell lymphomas (Co=0.629, $P=0.000$). Fluorescent immunohistochemical staining showed coexpression of Ezh2 and Ki67 in the same tumor cells, indicating that Ezh2 expression correlates with cell proliferation. Both B and T/NK cell neoplasms showed low expression of Mel-18 and high expression of both Bmi-1 and Ezh2. In conclusion, in aggressive lymphoma variants, Ezh2 is strongly expressed and polycomb repressive complex PRC1.4 dominates over PRC1.2. Coexpression of Bmi-1 and Ezh2 is a characteristic of aggressive lymphomas. Ezh2 correlates with the proliferation and aggressive nature of non-Hodgkin's lymphomas.

論文審査結果の要旨

ポリコーム群 (PcG) タンパク質複合体は、ヒストンのメチル化・遺伝子の発現抑制に関与している。その構成分子である enhancer of zeste homologue 2 (Ezh2) と Bmi-1 の発現が悪性度と相関することが固形がんにおいては知られているものの、悪性リンパ腫においては不明である。本研究では、悪性度の異なる種々の非ホジキンリンパ腫における Ezh2、Bmi-1 の発現を免疫組織染色およびウエスタンブロットにより調べ、それらの発現と悪性度との相関を解析した。その結果、高悪性度の非ホジキンリンパ腫において Ezh2 の発現が上昇しており、さらに Ezh2 と細胞増殖マーカーである Ki67 の発現が正の相関を示すことが明らかにされた。

本研究は、非ホジキンリンパ腫の悪性度進展の機構について新しい知見を示した点で価値ある業績である。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。