

# 学位論文の要旨

三 重 大 学

所 属	乙 三重大学大学院医学研究科 内科系内科学Ⅱ専攻	氏 名	小 林 恭 子
主論文の題名			
Expressions of SH3BP5, LMO3, and SNAP25 in diffuse large B-cell lymphoma cells and their association with clinical features			
主論文の要旨			
<p>目的：びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL) はアグレッシブリンパ腫の最多病型で臨床病理学および遺伝子学的に不均一な疾患群である。効果的な層別化治療の確立に向けて、予後不良例を正確に予測するバイオマーカーの検討が進められている。CD5 陽性 (CD5+) DLBCL と activated B-cell-like (ABC) DLBCL は、WHO 分類 (2008) において、“DLBCL, not otherwise specified (NOS)” の予後不良サブグループとして規定されている。以前我々は DLBCL, NOS 患者 90 人の治療前腫瘍組織を用いて gene expression profiling (GEP) を行い、CD5+ DLBCL を特徴づける遺伝子セットを同定し、その中で最も高発現していた遺伝子は <i>SH3BP5</i> であることを見出した。また、CD5+ ABC DLBCL を特徴づける遺伝子セットには <i>LMO3</i>, <i>SNAP25</i> などの神経関連遺伝子が多く含まれることも明らかにした。我々はこれらの遺伝子セットの中に CD5+ DLBCL を含む全 DLBCL においてアグレッシブな臨床病態と関連する遺伝子が含まれていると考え、その候補遺伝子のタンパク発現を DLBCL, NOS を対象として検討し、臨床所見との関連を明らかにすることを目的として本研究を行った。</p> <p>方法：対象は 1993 年 8 月から 2010 年 2 月の間に当科で診断された初発 DLBCL, NOS 患者 187 人で、そのうち 32 人が CD5+ DLBCL であり、77 人では先行研究で GEP 解析が行われている。我々の CD5+ DLBCL および CD5+ ABC DLBCL 遺伝子セットから 10 個の遺伝子 (<i>SH3BP5</i>, <i>LMO3</i>, <i>SNAP25</i>, <i>SYT5</i>, <i>SV2C</i>, <i>CABP1</i>, <i>FGF1</i>, <i>FGFR2</i>, <i>NEUROD1</i>, <i>SYN2</i>) を選んで検討を行った。凍結組織から凍結切片を作製し免疫組織化学を行い、全腫瘍細胞の 20% 以上染色された場合を陽性と判定した。タンパク発現と診断時臨床所見との関連に関する 2 群間の差異は Fisher's exact test または Student's <i>t</i>-test により解析した。生存解析は Kaplan-Meier 法により行い、2 群間の overall survival (OS) 比較には log-rank test を用いた。</p> <p>結果と考察：最初に DLBCL, NOS 28 例の検体を用いて免疫組織化学を行ったところ、SH3BP5、LMO3 および SNAP25 について陽性例を確認した。このため、これら 3 抗原の発現に</p>			

関してDLBCL, NOS計187例での検討を行った。その結果、腫瘍細胞における陽性割合はSH3BP5で60% (103/173), LMO3で34% (59/175), SNAP25で46% (77/168)であった。

先行研究でのGEP解析例77例におけるサブグループ解析では、いずれのタンパク発現もCD5発現と関連しており、ABC DLBCLではSH3BP5発現のみが有意に高率であった。SH3BP5はABC DLBCLを特徴づける遺伝子のひとつと報告されており、本研究によりSH3BP5タンパク発現もABC DLBCLと関連することが確認された。

追跡調査可能であったDLBCL, NOS患者170人において、DLBCLを含むアグレッシブリンパ腫の予後予測モデルである国際予後指標の5つのリスク因子とタンパク発現との関連を検討した。その結果、SH3BP5陽性群は陰性群と比較し高齢発症で(>60歳;  $P=0.0096$ )、進行期例が有意に多い特徴があった(III/IV期;  $P=0.037$ )。LMO3陽性群は診断時のperformance statusが有意に不良であった(>1;  $P=0.0004$ )。以上のようにSH3BP5およびLMO3タンパク発現はDLBCLのいくつかのアグレッシブな治療前臨床所見と関連していた。

観察期間中央値82か月におけるDLBCL, NOS患者170人のOSは、SH3BP5陽性群およびLMO3陽性群で陰性群と比較し有意に不良であった(各々 $P=0.030, 0.034$ )。初回治療別のサブグループ解析では、化学療法単独の98人でSH3BP5陽性群およびLMO3陽性群の予後が陰性群と比較し不良である傾向がみられたものの、リツキシマブ併用化学療法を受けた45人ではいずれの群もOSに有意差を認めなかった。以上より、DLBCL, NOSにおけるSH3BP5およびLMO3タンパク発現は、化学療法単独を行った場合には予後不良と関連するものの、リツキシマブ併用化学療法を行うことにより打ち消されると考えられた。SNAP25タンパク発現に関しては、治療前臨床所見と予後における有意な関連は認めなかった。

結論：本研究により、DLBCL細胞におけるSH3BP5、LMO3およびSNAP25タンパク発現を初めて確認した。SH3BP5とLMO3タンパク発現は、DLBCL, NOSにおけるいくつかのアグレッシブな治療前臨床所見と関連することが示された。