

氏 名 (本籍) <sup>これさわ</sup> 是澤 <sup>りさ</sup> 里紗 ( 高知県 )

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学位授与番号 甲 第 643 号

学位授与日付 平成 29 年 3 月 17 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当

学位論文題目 Sphingosine-1-phosphate receptor 1 as a prognostic biomarker and therapeutic target for patients with primary testicular diffuse large B-cell lymphoma

審 査 委 員 教授 通山 薫 教授 齊藤 峰輝 教授 瀧川 奈義夫

### 論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

悪性リンパ腫の中で、diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) は代表的な病型であるが、二つのサブグループ、とくに病理学的に germinal center B-cell (GCB) type と non-GCB type に二分した場合に、後者のほうが予後不良であることが従来から知られている。一方、sphingosine-1-phosphate (S1P) を生体内リガンドとする S1P/S1PR1 シグナル伝達経路が悪性リンパ腫を含む腫瘍性疾患の病態形成に関与するとの既報がある。

そこで申請者は当院における DLBCL 186 例の保存病理検体を用いて、S1PR1 発現の程度を免疫病理組織染色およびウェスタンブロッティング解析によって評価し、原発臓器、病型 (GCB type と non-GCB type) 、さらに臨床病期との関連を検討した。

その結果、S1PR1 高発現例は non-GCB type で有意に多く、中でも精巣原発 DLBCL 症例で高頻度に見られた。このように興味ある知見が得られたことから、外部施設の協力を得てさらに精巣原発 DLBCL 症例 12 例を追加検討することによって、上記知見を強化する結果が得られた。S1PR1 高発現例ではウェスタンブロッティング解析によって STAT3 のリン酸化との相関が確認された。また S1PR1 高発現例は臨床病期が早期 (I+II 期) であっても最終的に生命予後不良であることが今回の解析で見出された。

本論文は S1PR1 発現を主題として既存の病理検体を用いておこなった後方視的検討であるが、S1PR1 高発現が予後不良因子であること、また精巣原発 DLBCL に高頻度に見られる所見であることが初めて示され、S1P/S1PR1 シグナル伝達経路が将来的に治療標的となる可能性を示唆する有意義

な研究報告であると考えられた。

### 学位審査会（最終試験）の結果の要旨

本申請者の学位審査会は2016年12月13日に開催され、申請者から10分間程度のプレゼンテーションがなされ、それを受けて約20分間にわたって3名の審査委員を中心として質疑応答がおこなわれた。

本研究に至った着想について、申請者はこれまで血液疾患診療に従事し、悪性リンパ腫患者の臨床所見と予後がきわめて多様である点に疑問をもち、病理学的観点から悪性リンパ腫の多様性の解明と治療最適化に資する知見を得るためとの答弁がなされた。本研究の遂行にあたって倫理面での手順は遵守された。論文発表の段階で共同研究施設の倫理審査承認の記載が漏れていた点が指摘されたが、修正を要するには至らないと判断された。

研究背景では悪性リンパ腫の病理組織学的分類の概略、S1P/S1PR1 シグナル伝達経路の解説と悪性リンパ腫におけるその病態解明の意義が簡潔に説明され、続いて具体的な実験手法、主要な結果と考察が発表論文内容に沿って述べられた。多数例の検体を用いて一貫した免疫病理組織学検討をおこない、S1PR1 という分子の発現動態を通して悪性リンパ腫病型と生命予後という臨床疫学的な意義付けに結びつくデータに到達できたことは高く評価できる。

なお、シグナル伝達の基礎的な実験結果および疫学的手法による病型比較検討結果について、審査委員から既知報告の確認か、あるいは今回新規に得られたデータかの明確な区分を求められたが、この点は既存の情報・知識を整理する余地があると思われた。実験の方法論や臨床検体を用いるが故の結果判定の留意点についても質疑があり、概ね適切な回答がなされた。S1P/S1PR1 シグナル伝達阻害薬の情報についても言及され、治療法開発に向けての展望が示された。

以上より、本申請者によっておこなわれた今回の研究は、当該領域におけるインパクトを持つ優れた内容であり、学位論文に相応しいと判断された。