



びまん性大細胞型B細胞リンパ腫におけるCD54を介した腫瘍細胞間接着による増殖

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2020-04-28 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 川名, 聡 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000300

論文内容要旨 (和文)

学位論文題名	びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における CD54 を介した腫瘍細胞間接着による増殖
<p>びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は、本邦の悪性リンパ腫の約 36%を占める最も高頻度な組織型である。しかし DLBCL は不均一な集団であり、悪性度や予後は様々である。悪性度や予後の予測指標の一つに、免疫組織化学法での Ki-67 陽性率による増殖活性の評価がある。</p> <p>我々は以前、DLBCL は大半の症例で血管内では血管外よりも増殖活性が低いことを見出していた。血管内の腫瘍細胞の増殖活性の報告はなく、その意義は不明であった。</p> <p>血管侵襲と増殖の関連を評価する上で、CD54 に注目した。CD54 は主に LFA-1 (CD11a/CD18 ヘテロ二量体) と接合する接着分子であり、細胞接着により白血球の移動や免疫学的相互作用に関与する。in vitro では細胞増殖への関与も示されている。しかし今まで報告された症例検討では、CD54 陽性 B リンパ腫は陰性 B リンパ腫よりも予後良好とされている。</p> <p>本学の DLBCL 631 例のうち血管侵襲を十分量認めた 40 例の検討では、Ki-67 陽性率の平均値は血管外で $80.3 \pm 17.1\%$、血管内での $68.1 \pm 24.6\%$と、血管外で有意に高かった。CD54 と CD11a が腫瘍細胞に共陽性の症例での Ki-67 陽性率は血管外で $87.3 \pm 6.6\%$、血管内で $64.4 \pm 26.5\%$と血管外が有意に高かった。CD54 と CD11a の片方が陰性の症例の検討では、Ki-67 陽性率の血管内外差に有意差は認めなかった。CD54 と CD11a を介した腫瘍細胞間接着と関連した増殖亢進が推測され、特に CD54 が重要と推測された。組織標本上、血管内外では細胞密度が異なり、血管内での腫瘍細胞間距離は $4.3 \pm 1.9 \mu\text{m}$ と血管外の $1.0 \pm 0.5 \mu\text{m}$ よりも有意に長かった。血管内は細胞接着を介した腫瘍細胞間の相互作用が生じにくい物理的な環境であるため、CD54 と関連した細胞増殖が生じにくいと推測された。</p> <p>以上の通り CD54 陽性 DLBCL では、細胞接着を介した腫瘍細胞間の相互作用により増殖が亢進し、細胞接着による増殖亢進は細胞間距離など微小環境に影響されると推測された。DLBCL における CD54 を介した細胞接着は、過去に報告されてきた浸潤・転移や腫瘍浸潤リンパ球の減弱とは逆に、DLBCL の悪性度に寄与する可能性がある。予後良好とされる CD54 陽性 DLBCL の治療を補強するための新たな標的となる可能性がある。細胞増殖亢進の機序の詳細は、in vitro での実験も含めて今後検討したい。</p> <p>一方で CD54 と CD11a が共陰性の細胞接着が生じにくいと推測される少数例は、Ki-67 陽性率は血管外が $86.0 \pm 10.0\%$、血管内が $85.8 \pm 9.0\%$と、血管内外いずれも増殖活性が高かった。この群は接着と無関係に活発に増殖可能と推測され、有意に予後不良であった。今後、腫瘍の予後への影響について、DLBCL 多数症例で検証したい。</p>	

(公表誌名、公表年月日、巻番号、ページ

)

学位論文審査結果報告書

令和2年1月31日

大学院研究科長殿

下記の通り学位論文の審査を終了したので報告致します。

【審査結果要旨】

氏名 川名 聡

学位論文名 「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫における CD54 を介した腫瘍細胞間接着による増殖」

本邦で最も頻度の高いリンパ腫「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」は、不均一な集団で予後も様々である。本研究は、病理診断の過程で Ki-67 の陽性率が血管内外で異なることに気づいて着想を得、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫細胞における接着分子 CD54 とそのリンガンド CD11a の発現態様によって、血管内外における腫瘍増殖活性、腫瘍浸潤リンパ球検出頻度、予後が異なることを、免疫組織化学的染色法により明らかにした。

CD54 陰性/CD11a 陰性例では腫瘍細胞の Ki-67 陽性率が血管内外ともに高く保たれているのに対して、CD54 陽性例、特に CD54 陽性/CD11a 陽性例では、血管内の Ki-67 陽性率が血管外に比べて有意に低かった(CD54 陽性例： $p<0.01$, CD54 陽性/CD11a 陽性例： $p<0.001$)。CD54 陰性例では血管内と血管外の腫瘍浸潤リンパ球検出頻度に差が無かったのに対し、CD54 陽性例では血管外で有意に高く、陰性例に比べて生存期間が長かった($p<0.05$)。これらの結果から著者は、細胞同士が密着する血管外で CD54 を介した細胞接着が腫瘍の増殖活性を高める可能性、CD54 を介する腫瘍浸潤リンパ球の作用が CD54 陽性例の予後を良くしている可能性を提起した。

臨床検体を用いて CD54/CD11a の発現態様と血管内外における腫瘍細胞の増殖活性の関係を明らかにした本研究は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の病態解明に寄与する。論文は審査員の査読に対し適切に修正され、学位に値すると判断した。

論文審査委員	主査	亀岡弥生
	副査	津山尚宏
	副査	関亦正幸