




審査結果の要旨

| | | | |
|--|-----------|-------|---|
| 報告番号 | 甲 第 1311号 | 氏名 | 山田 恭平 |
| 審査担当者 | 主査 | 矢野 博久 |  |
| | 副主査 | 三浦 亮志 |  |
| | 副主査 | 秋葉 純 |  |
| <p>主論文題目 : Human T-cell lymphotropic virus <i>HBZ</i> and <i>Tax</i> mRNA expression are associated with specific clinicopathological features in adult T-cell leukemia/lymphoma (和訳 成人T細胞性白血病/リンパ腫におけるHTLV-1 関連mRNA <i>HBZ</i> および <i>Tax</i> の発現と臨床病理学的特徴との関連)</p> | | | |

審査結果の要旨 (意見)

成人 T 細胞性白血病/リンパ腫 (ATLL) は、HTLV-1 ウイルス感染より発生する九州・沖縄地区に比較的多い疾患である。今回、ATLL 症例における HTLV-1 関連の *HBZ* と *tax* の発現を 88 例のホルマリン固定パラフィン切片 (FFPE) を用いて in situ hybridization 法により検討し、臨床病理学的所見との関連について検討している。その結果、ATLL において、*HBZ* の低発現は皮膚病変の増加や Ann Arbor stage, III or IV などと関連し、*tax* の発現は、脾腫や骨髄浸潤症例で高く、PD-1 陽性リンパ球の腫瘍への浸潤量と相関し、シグナルが 400 以上の *tax* 高発現は HLA class I や $\beta 2$ マイクログロブリンを低下させ抗腫瘍免疫を制御し、予後 (全生存率) 不良因子となることを明らかにした。多数例の FFPE を用いて *HBZ* や *tax* の発現を検討した研究は少なく、また、特に *tax* の発現が、予後推定の指標となることも初めて明らかにした重要な研究であり、学位論文として極めて価値の高いものであると判断する。

論文要旨

成人 T 細胞性白血病/リンパ腫 (ATLL) は HTLV-1 によって引き起こされ、*HBZ* や *tax* といった HTLV-1 関連 mRNA がその病態生理に深く関わっている。今回我々は、ATLL 88 例の病理組織標本を用いて *HBZ* および *tax* の mRNA 発現を in situ hybridization (ISH) 法を用いて解析し、臨床病理学的特徴との関連を検討した。ATLL 細胞 1000 細胞あたり、*HBZ* シグナルの中央値は 795.1、*tax* シグナルの中央値は 5.1 であった。各々中央値で 2 群にわけ比較したところ、*HBZ* 低発現群は皮膚浸潤が有意に多くみられた ($P=0.0283$)。一方 *tax* 高発現群は PD-1 陽性 tumor-infiltrating lymphocytes が有意に多くみられた ($P<0.0001$)。さらに我々は、*tax* シグナルが 400 以上と非常に高い症例を 7 例見出した。これらの症例では HLA class I や $\beta 2$ ミクログロブリンの発現が有意に低下し (各々 $P=0.0385, 0.0124$)、OS が有意に低下していた (Log-rank $P=0.0499$)。ATLL において、*HBZ* や *tax* の mRNA 発現を ISH 法で解析することで、抗腫瘍免疫を含む臨床病理学的特徴の差異を同定しうることを示唆された。