

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

上村 悠

主論文の題目

および

掲載誌・審査委員

題 目 Expression of activating NK-cell receptors is a hallmark of the innate-like T-cell neoplasm in peripheral T-cell lymphomas (末梢性 T 細胞リンパ腫における活性化型 NK 細胞受容体の発現は自然免疫様 T 細胞由来の腫瘍としての目印となる)

掲載誌 Cancer Science 2018; doi:10.1111/cas.13512

主査 鈴木 登

副査 山野 嘉久

副査 鈴木 真奈絵

[論文の要旨・価値] 本邦では Peripheral T/NK-cell lymphomas (PTNKLs) の頻度は中・高悪性度リンパ腫の約 1/3 を占める。PTNKLs に対する病型特異的な治療法 SMILE 療法が開発されて、NK 細胞腫瘍の予後は改善されたが、その他の病型は予後不良で標準治療がない。したがって NK 細胞腫瘍とその他の腫瘍を鑑別することは临床上重要である。既存・既知の抗体を用いた免疫組織染色のみでは NK 細胞腫瘍とそれに類似した細胞障害性 T 細胞 (CTL) 由来のリンパ腫を鑑別することは困難であった。学位申請者は新たな標的分子として NK-cell receptor (NKR) に対する抗体を複数組み合わせることで PTNKLs を NK 細胞腫瘍とそれ以外を鑑別することを行った。本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会 (承認第 3020 (遺 159) 号) の承認を得ている。全例で 22 症例が PTNKLs と診断されて、本研究に組み込まれた。TCR 再編成を認めた 19 例は T 細胞リンパ腫と診断し、TCR 再編成を認めないアグレッシブ NK 細胞白血病 (ANKL) 1 例、節外性 NK/T 細胞リンパ腫・鼻型 (ENKL) 2 例の、合わせて 3 症例を NK 細胞リンパ腫と診断した。抑制型 NKR は病型に関わらずに発現していた。一方で、活性化型 NKR は cytotoxic molecule (CM) 陽性の NK 細胞腫瘍と細胞障害性 T 細胞性末梢性 T 細胞リンパ腫にのみ発現していた。なかでも活性化型 NKR の NKp46 と NKG2D は NK 細胞腫瘍と腸管 T 細胞リンパ腫、細胞障害性 T 細胞性末梢性 T 細胞リンパ腫の一部でのみ発現していた。学位申請者は活性化型 NKR の NKp46 と NKG2D は NK 細胞腫瘍と腸管 T 細胞リンパ腫に特異性が高い事、これらが陰性の細胞障害性 T 細胞性末梢性 T 細胞リンパ腫とは明瞭に区別されることを初めて示した。即ち NKp46 と NKG2D は PTNKLs の分類と予後推定に有用であることを示した臨床的な価値の高い論文である。

[審査概要] 平成 30 年 3 月 14 日に主査副査と数名の陪席により教育棟 5 階セミナー室 3 で審査会が開催された。冒頭に 20 分程度の PC を用いたプレゼンテーション後に 30 分程度で質疑が行われた。使用したスライド原稿は事前に十分準備をしたことをうかがわせ分かりやすい発表だった。その中で、NK 細胞腫瘍と診断される症例が少ない事、それぞれの組織型に分けた場合に症例数が少なく結論がぼやけてしまう可能性があり、ここで用いた以外の分類を行えばより結論が分かりやすくなるのではないかと、今回の NKp46 と NKG2D 発現と抗ガン剤治療の有効性の関連、などの多彩な質問に的確に対応していた。今後の研究の展望を明示してさらに実地臨床への導入に対する熱意を感じさせられた。

最 終 試 験 結 果 の 要 旨

[研究能力・専門的学識・外国語 (英語) 試験等の評価] 英語に関しては引用文献の一つを指定して、英文和訳を行ったが良好であり十分な英文読解能力を持つことが示された。オリジナリティの高い論文を作成しており研究能力と専門的学識を十分兼ね備えており、研究発表、質疑応答を通じて審査における態度は誠実で謙虚で、さらに礼儀正しかった。総合的に学位授与に値する人物と判断した。