

# 博士論文審査結果の要旨

学位申請者 隄 康 彦

主論文 1 編

Deletion or methylation of *CDKN2A/2B* and *PVT1* rearrangement occur frequently in highly aggressive B-cell lymphomas harboring 8q24 abnormality.

Leukemia & Lymphoma 54;2760-2764, 2013

## 審 査 結 果 の 要 旨

Burkittリンパ腫やびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)の一部を含む高悪性度B細胞リンパ腫では、8番染色体長腕q24 (8q24)異常が高頻度にみられ、通常*MYC*遺伝子が関与していると考えられている。このうちの一部の*MYC*と*BCL2*(18q21)異常が共存するリンパ腫を、WHO分類2008ではdouble-hit lymphoma (DHL)と分類している。DHLはDLBCLとBurkittリンパ腫の中間型(intermediate BL/DLBCL)に位置づけられ、一般に予後不良とされる。

申請者は、8q24異常とともにB細胞に特異的な遺伝子異常を同時に有するB細胞リンパ腫 (DHLを含む) を分子細胞遺伝学的に解析した。病型の内訳はBurkitt-likeリンパ腫が3例、DLBCLが5例である。8q24異常の検出は、5例はG分染法またはSKY法で、3例はFISH法で行った。FISH法では、8q24遺伝子再構成の検出のため、*MYC*プローブとBACクローンから作製した*PVT1*特異的プローブを使用した。また*IGH*転座、*BCL2*転座、*BCL6*転座、免疫グロブリンλ鎖転座ならびに*CDKN2A/2B*遺伝子欠失の検出のため、それぞれに特異的なFISHプローブを使用した。その結果、4例では8q24異常の切断点は*MYC*遺伝子領域内に、2例ではそのテロメア側の*PVT1*遺伝子内に存在した。その他に*MYC*と*IGH(Cγ)*の融合と、*MYC*と*PVT1*の増幅(6-7コピー)が、それぞれ1例で認められた。一方、*BCL2*異常は5例 (*BCL2-IGH*転座が4例、高度増幅が1例) に認められ、*BCL6-IGH*と*BCL6-IGL*転座を各1例に認めた。1例では*MYC*、*BCL2*、*BCL6*の全てに異常がみられた。オリゴヌクレオチドアレイによるゲノムコピー数の解析では、5例に9p21.3領域の欠失を認めた。その共通領域は*CDKN2A* (p14, p16蛋白をコード)と*CDKN2B* (p15蛋白をコード)のみが含まれる69kbに局限していた。次にメチル化特異的PCR法でプロモーター領域のメチル化状態を検討したところ、*p16*と*p15*のメチル化をそれぞれ1例ずつ認め、8例中7例で*CDKN2A/2B*遺伝子が不活化していると考えられた。8例はいずれも進行病期であり、リツキサンを含んだ免疫化学療法により3例で寛解が得られたが、残り5例は病状が進行し、全8例の生存期間中央値は6.7か月であった。このように8q24(*MYC/PVT1*)と*BCL2*の両者の異常をもつ典型的なDHLの予後不良に、*CDKN2A/2B*の不活化が関与している可能性が示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、double-hit lymphoma における *CDKN2A/2B* の不活化および *PVT1* の関与を明らかにしたことは、高悪性度 B 細胞リンパ腫の悪性化のメカニズムを明らかにすることに貢献するものであり、医学上価値ある研究と認める。

平成 26 年 3 月 20 日

審査委員 教授 奥 田 司 ㊞

審査委員 教授 伊 藤 義 人 ㊞

審査委員 教授 松 田 修 ㊞