

氏名	岡本晃直
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	甲第1095号
学位授与の日付	平成28年3月10日
学位論文題名	The prognostic significance of EBV DNA load and EBER status in diagnostic specimens from diffuse large B-cell lymphoma patients 「びまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者における病理組織中EBV DNA量とEBERの予後に関する重要性」 Hematological Oncology (in press)
指導教授	恵美宣彦
論文審査委員	主査 教授 松井俊和 副査 教授 谷口孝喜 教授 吉川哲史

## 論文内容の要旨

### 【緒言】

悪性リンパ腫においては、Burkittリンパ腫を代表としてEpstein-Barr virus(EBV)の関与が示唆されているリンパ腫が複数指摘されている。加齢性EBV陽性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫は、悪性リンパ腫の最も高頻度である、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫(DLBCL)の亜型の一つであり、EBVの関与が示唆される一群である。これはDLBCL患者の中で、EBV-encoded small RNA *in situ* hybridization(EBER-ISH)が病理学的に陽性であることで診断されるが、この方法は半定量的な手法であり、実際にどの程度ウイルス量が腫瘍中で増加したときにEBER-ISHが陽性になるのかを検討した研究は過去になかった。今回我々は、DLBCL患者の腫瘍組織中のEBVのウイルス量を直接Real-time PCRを使用し定量化することで、腫瘍組織中のウイルス量とEBER-ISHとの関連性を見いだすとともに、腫瘍組織中のウイルス量がDLBCL患者の生存と関連性があるかを検討した。この研究は本学の疫学・臨床研究倫理審査委員会にて承認を受けている。

### 【目的】

腫瘍組織中のウイルス量とEBER-ISHの関連性及び、腫瘍組織中のウイルス量とDLBCL患者の生存との関連性を明らかにする。

### 【対象】

2007年10月～2012年3月までに当院血液内科にて新規にDLBCLと診断された患者を対象に行った。ただし、過去にMTXを使用した患者及び、HIV陽性患者は他の分類となるために除く。

### 【方法】

診断に用いた新鮮組織検体をReal-time PCRを用いることにより、腫瘍中EBVウイルス量を定量化した。また、EBER-ISHを施行した病理標本は2人の病理医により検討した。

### 【結果】

140人のDLBCL患者が診断され、EBER-ISHとReal-time PCRがともに検討可能であった患者は51人であった。また、83名でEBERのみが検討可能であり、1名はReal-time PCRのみが検討可能であった。EBVウイルス量の中央値は708 copies/ $\mu$ g DNAであり、EBER陽性群が陰性群に比べて有意に高値を示していた( $p<0.001$ )。また、EBER陰性群の患者群において、72%の患者においてEBVが検出された。EBER陽性群はEBER陰性群に比べて有意に無増悪生存及び全生存率は悪く( $p<0.001$ 及び $p=0.001$ )、EBVウイルス量が700 copies/ $\mu$ g以上の群では、700 copies/ $\mu$ g以下の群に比べて有意に悪い結果であった( $p=0.009$ 及び $p=0.003$ )。EBER陰性群に限った検討においても、EBVウイルス量は無増悪生存率及び全生存率に対しリスク因子であった( $p=0.041$ 及び $p=0.013$ )。

### 【考察】

腫瘍組織中のEBVウイルス量とEBER-ISH陽性患者間には有意な関連性が観察された。また、EBER陰性群においても72%の患者でEBVが検出され、EBER陰性群においてもEBVが腫瘍化に関連している可能性がある。そして、EBER陰性群に限った検討においても、EBV高値群では生存が有意に劣ることから、EBERに比べ組織中EBVウイルス量のReal-time PCRがより感度が高いバイオマーカーとして使用できる可能性がある。

### 【結語】

DLBCL患者における腫瘍組織中EBVウイルス量の増加は、EBER-ISHの単純な代替手段ではなく、EBVの関与と生存とを検討するための有益なバイオマーカーである可能性がある。

## 論文審査結果の要旨

本研究は、本邦の悪性リンパ腫の中で最も患者数が多いびまん性大細胞型B細胞リンパ腫での腫瘍組織中のEpstein-Barr virus(EBV)のウイルス量と悪性リンパ腫の分類に広く用いられているEBV-encoded small RNA *in situ* hybridization(EBER-ISH)の関係、及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の予後との関係を検討したものである。この研究から、①DLBCL患者ではEBER-ISH陽性群が陰性群に比べEBVウイルス量は有意に高値をとる。②EBER-ISH陽性群が陰性群に比べ無増悪生存及び全生存率が有意に低い。③EBER-ISH陰性群でもEBVが72%に検出され、これらの中でEBVウイルス量が700copies/ $\mu$ g DNA以上の群はそれ未満の群と比べると無増悪生存及び全生存率が有意に低い。④EBVウイルス量はDLBCL患者のリスク因子となる。ことを見いだしている。今後DLBCL患者血清中のウイルス量の検討へと研究が進むことにより、このタイプの悪性リンパ腫の治療戦略の改善に貢献することが期待される。これらのことから学位論文に値するものと考えられる。