

氏名	谷口恒平
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 5406 号
学位授与の日付	平成 28 年 9 月 30 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	Frequent <i>MYD88</i> L265P and <i>CD79B</i> Mutations in Primary Breast Diffuse Large B-Cell Lymphoma (乳腺原発DLBCLには <i>MYD88</i> L265P および <i>CD79B</i> の変異が高率に存在する)
--------	---

論文審査委員	教授 松川 昭博 教授 鶴殿 平一郎 教授 土井原 博義
--------	------------------------------

### 学位論文内容の要旨

乳腺原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は節外性リンパ腫の 3%未満と稀な疾患であり、多くは activate B-cell (ABC)-like phenotype を示す。ABC-like DLBCL は *MYD88*, *CD79B*, *CARD11*, *TNFAIP3* といった遺伝子の機能獲得変異を伴い、NF $\kappa$ B 経路の持続的な活性化を有している。稀な疾患のため、乳腺原発 DLBCL における *MYD88* と *CD79B* の変異の頻度については知られていなかった。我々はサンガーシーケンスを用いて、46 例の乳腺に主病変を持つ DLBCL についてこれらの変異の頻度を検索し、臨床病理学的な因子との関連を調べた。*MYD88* L265P は allele-specific PCR を行いサンガーシーケンスの結果と比較した。*MYD88* L265P は 46 例中 27 例(58.7%)、*CD79B* の変異は 33 例中 11 例(33.3%)に検出された。46 例中 28 例は乳腺原発 DLBCL の定義に合致していた。それらの 28 例では *MYD88* L265P は 16 例、*CD79B* の変異は 9 例で検出された。Allele-specific PCR については、cutoff 値を  $\Delta Ct=1$  に設定すると、感度 92.6%、特異度 100%でサンガーシーケンスの結果と一致した。Choi の algorithm に従うと、乳腺原発 DLBCL 27 例中 16 例(59.3%)が ABC-like phenotype を示した。以上より、*MYD88* L265P と *CD79B* の変異が乳腺原発 DLBCL において高頻度であることが示された。これらの変異が乳腺原発 DLBCL の発生にかかわっている可能性が考えられる。

### 論文審査結果の要旨

乳腺原発びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) は節外性リンパ腫の 3%未満と稀な疾患であり、多くは activate B-cell (ABC)-like phenotype を示す。ABC-like DLBCL は *MYD88*, *CD79B* などの遺伝子の機能獲得変異を伴い、NF- $\kappa$ B 経路の持続的な活性化を有しているが、乳腺原発 DLBCL は稀なため、*MYD88* と *CD79B* の変異の頻度については不明である。本研究では、サンガーシーケンスを用いて、46 例の乳腺 DLBCL について検索した。その結果、*MYD88* L265P は、46 例中 27 例 (58.7%)、*CD79B* の変異は 33 例中 11 例 (33.3%) で検出された。46 例中 28 例は乳腺原発 DLBCL の定義に合致していた。それらの 28 例では *MYD88* L265P は 16 例、*CD79B* の変異は 9 例で検出された。Allele-specific PCR については、cutoff 値を  $\Delta Ct \leq 1$  に設定すると、感度 92.6%、特異度 100%でサンガーシーケンスの結果と一致した。Choi の algorithm によれば、乳腺原発 DLBCL 27 例中 16 例 (59.3%) が ABC-like phenotype を示した。

以上より、*MYD88* L265P と *CD79B* の変異が乳腺原発 DLBCL において高頻度であることを示し、これらの変異が乳腺原発 DLBCL の発生に関わる可能性を示した点で評価できる。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。