

氏名(本籍)	みつ はし しょう いち 三橋 彰 一 (東京都)		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	博 乙 第 1,315 号		
学位授与年月日	平成 9 年 7 月 25 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当		
審査研究科	医 学 研 究 科		
学位論文題目	非 Hodgkin リンパ腫患者血清中可溶性 L-selection の測定 —その臨床的意義に関する研究—		
主査	筑波大学教授	医学博士	野 口 雅 之
副査	筑波大学教授	医学博士	草 刈 潤
副査	筑波大学教授	医学博士	田 中 直 見
副査	筑波大学教授	医学博士	土 屋 滋
副査	筑波大学助教授	医学博士	大 塚 盛 男

論 文 の 内 容 の 要 旨

非 Hodgkin リンパ種 (NHL) の治療は、造血器悪性腫瘍の治療の中で、最も重要な課題のひとつである。第 2 次世界大戦後になって疾病についての理解が進み、1970年代には治療による治癒が可能なが示された。1980年代までに、多くの多剤併用化学療法プロトコールが作成され実施されてきたが、1970年代の CHOP 療法を超える普遍化された治療法は、1996年に至るまで、出現していない。現在、NHL の治療研究は、一般的化学療法における予後不良群を治療開始時に抽出し、これに造血幹細胞移植を伴う超大量化学放射線療法などの、より強い治療を行うことにより予後を改善させる方向に向かっている。

このような潮流の中で、NHL の予後予測因子の研究が進められている。現在までに、臨床病期分類、臨床症状、患者の performance status, LDH, β_2 -microglobulin (β_2 MG) をはじめとする臨床検査データなどが予後推測因子として研究され、成果を上げている。とりわけ、これらを統合する簡便なシステムとして、international index (I. I.) が広く用いられている。

一方で、CD44や ICAM-I などの接着分子を定量することにより、NHL の予後との関連を検討する研究が行われている。また、急性白血病では、白血球と血管内皮細胞との可逆性の接着を媒介する L-selectin の血清中可溶性分子 sL-selectin が、腫瘍量と治療効果を反映するという Spertini らの報告が存在する。筆者らはこの点に着目し、治療前患者血清中 sL-selectin を測定することが、NHL 患者の予後を推測する一助になる可能性を想定し、本研究を行っている

本研究では、筑波大学血液内科と筑波記念病院血液腫瘍科で過去に治療した43例の NHL 患者治療前凍結血清と生検リンパ節組織を用い、sL-selectin, 可溶性 IL-2受容体 (sIL-2 r), LDH, β_2 MG の血清値を測定し、さらに腫瘍細胞表面の L-selectin の発現を免疫組織学的に調べた。健康人対照として30例の健常成人の血清中 sL-selectin は994-3898 ng/mlであった。また、対象患者の臨床データとの関連性について統計学的に検討した。この結果、以下のことが明らかになった。

(1) 治療前血清中 sL-selectin は、NHL, Hodgkin 病、急性骨髄性白血病において、いずれも健康人よりも有意に高値を示した。(2) NHL において、治療前血清中 sL-selectin は、進行例 (Ann Arbor stage III, IV) で有意に高値を示した。(3) NHL において、治療前血清中 sL-selectin は、治療非反応群でより高い傾向を示した。(4)

NHLにおいて、治療前血清中 sL-selectin 高値群は、同正常値群に比べて、生存期間には差はなかった。(5) NHLにおいて、治療前血清中 β_2 MG と治療前血清中 sIL-2 r は、治療前血清中 sL-selectin と同様、進行例で有意に高値を示した。(6) NHLにおいて、治療前血清中 LDH 高値群は、正常値群と比較して生存期間が有意に短かかった。(7) NHLにおいて、治療前血清中 sL-selectin 高値例では、治療に反応して腫瘍が縮小するのにもない、血清中の sL-selectin は正常化した。(8) 治療前血清中 sL-selectin 高値である 3 症例では、腫瘍細胞上の L-selectin が陽性であり、治療前血清中 sL-selectin 低値の 1 症例では、腫瘍細胞上の L-selectin が陰性であった。

以上の結果から、NHL 治療前血清中 sL-selectin は腫瘍量や治療反応性を予測するパラメーターとして重要であることを示すことが出来た。sL-selectin は、NHL の予後予測因子のひとつとして、予後不良群の抽出に有用であると結論された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

血液リンパ球系の悪性腫瘍に限らず、いかなる悪性腫瘍の治療においても患者の層別化、個別化は適切な治療を行う上で、重要な課題である。本論文では、非 Hodgkin リンパ腫 (NHL) に適切な化学療法を行うために、その悪性度、あるいは治療への反応性を治療前に正しく評価できる有用な予後因子を求めた。具体的には、血清学的な予後因子として、特に細胞間接着関連分子の L-selectin に着目し、実際の臨床検体を用いて解析している。その結果、NHL において、治療前血清中の sL-selectin 値は、より進行例で有意に高値を示し、また治療非反応群でより高い傾向を示し、さらに治療前血清中の sL-selectin 高値例では、治療に反応して腫瘍が縮小するのにもない、血清中の sL-selectin 値は正常化することがわかった。免疫染色を行なうことによって実際に sL-selectin 高値例では腫瘍細胞に L-selectin が高発現していることを証明し、血清中の sL-selectin 値が腫瘍細胞の産生した L-selectin であることも確かめている。現在臨床検体を用いたプロスペクティブスタディーも計画されており、その有用性が検証されれば、すぐにも NHL の予後因子として臨床応用が期待される価値のある研究と考えられる。

よって、著者は博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。