

学位授与番号：甲 1 0 2 7 号

氏 名：林 和美

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 28 年 12 月 14 日

学位論文名：

Gemcitabine enhances rituximab-mediated complement-dependent cytotoxicity to B cell lymphoma by CD20 upregulation

学位論文名（翻訳）：

（ゲムシタビンはB細胞性リンパ腫の CD20 の発現を上昇させリツキシマブの補体依存性細胞障害を増強させる）

学位審査委員長：教授 岡本愛光

学位審査委員：教授 馬目佳信 教授 矢永勝彦

# 論文要旨

論文提出者名	林 和美	指導教授名	相羽 恵介
--------	------	-------	-------

## 主論文題名

**Gemcitabine enhances rituximab-mediated complement-dependent cytotoxicity to B cell lymphoma by CD20 upregulation**

(ゲムシタビンはB細胞性リンパ腫の CD20 の発現を上昇させリツキシマブの補体依存性細胞障害を増強させる)

Kazumi Hayashi, Eijiro Nagasaki, Shin Kan, Masaki Ito, Yuko Kamata, Sadamu Homma and Keisuke Aiba

Cancer Science 2016;107,682-689

## [要旨]

リツキシマブ (CD20 に対する特異的な抗体) はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (DLBCL) 患者の予後を改善できたが、約 3 割の患者は再発もしくは難治性である。そのためリツキシマブを基盤とした新たな治療戦略が求められる。リツキシマブの抗腫瘍効果は補体依存性細胞障害 (CDC) であるため、リツキシマブがリンパ腫の CD20 に結合することはとても重要な因子である。

本研究ではゲムシタビン (GEM) がヒト DLBCL 細胞株である TK 及び KML-1 細胞の CD20 の発現を上昇させることがわかった。GEM 処理することで CD20 表面タンパクと mRNA の両方が上昇した。TK 細胞では GEM 処理することでリツキシマブの CDC 効果が相乗的に増加した。一方で KML-1 細胞では補体制御因子が増加し CDC 効果を抑制している可能性が示唆された。レナリドマイドなどの CD20 を上昇させない薬剤では CDC 効果の増強は示されなかった。これらの細胞では GEM 処理にて NF- $\kappa$ B のリン酸化が誘導され、NF- $\kappa$ B 阻害剤にて CD20 誘導に制御がかかることから CD20 と NF- $\kappa$ B の関連が深いことを意味する。

これらの結果より GEM とリツキシマブの薬剤を併用することで CD20 発現が増強し抗腫瘍効果を高めることが期待できる。

## 学位審査の結果の要旨

林 和美氏は、平成 19 年 3 月に本学卒業後、日立総合病院で研修、平成 21 年 4 月より本学腫瘍血液内科レジデント、平成 24 年 4 月より大学院入学、平成 28 年 3 月に大学院単位取得し、同年 4 月より腫瘍血液内科助教として臨床・研究歴を重ねております。林氏の学位申請論文は主論文 1 編からなり、原題は「Gemcitabine enhances rituximab-mediated complement-dependent cytotoxicity to B cell lymphoma by CD20 upregulation」である。研究は腫瘍・血液学講座 相羽恵介教授の指導により実施、平成 28 年 5 月に Cancer Science (IF:3.896)に掲載された。学位申請論文の内容については要旨とテーシスを参考されたい。以下審査委員会における審査結果を記載する。

平成 28 年 11 月 21 日、審査委員長 岡本愛光および審査委員 馬目佳信教授、矢永勝彦教授の臨席のもとに公開学位審査会を実施し、林氏の研究概要の発表に続いて、口頭試験を実施した。口頭試験において以下のとおり質疑応答を行った。

1) ゲムシタビンで細胞株が死滅する割合はどの程度か、2) 補体制御因子について mRNA は上がるが蛋白があがらない理由は、3) 今後マウスの実験をする上でゲムシタビンの抗腫瘍効果とリツキシマブの併用効果をどう見分けるか、4) マウスキメラ抗体を投与することの弊害について、5) ゲムシタビン投与時の細胞株の細胞周期は見ているのか、6) TK と KML-1 細胞の遺伝子変異・発現プロファイルの違いはあるのか、これら含む 15 の質問に対して、林氏は適切に回答するとともに、関連する知見について幅広く意見を述べ実りある討議がなされた。その後、審査委員会において慎重に審議した結果、林氏の研究は、びまん性大細胞性 B 細胞性リンパ腫で用いられるゲムシタビンが CD20 を増加させ、さらに B 細胞に対する補体依存性細胞障害効果を増強させることを実証し、ゲムシタビンを併用した治療はびまん性大細胞性 B 細胞性リンパ腫患者の予後を改善させる可能性を示した。なお、テーシスの Figure に数値を挿入し、遺伝子のスペルを統一するようにテーシスの文章の一部修正を求め、林氏は忠実に修正された。よって我々審査委員は、林氏の研究内容を学位論文として価値があるものと認定した次第である。