

氏名	浦田 知宏
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 7217 号
学位授与の日付	2025 年 3 月 25 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	Distribution and clinical impact of molecular subtypes with dark zone signature of DLBCL in a Japanese real-world study (日本における DLBCL の dark zone シグネチャーを有する分子サブタイプの分布と臨床的影響)
論文審査委員	教授 細野祥之      教授 富樫庸介      教授 枝園忠彦

#### 学位論文内容の要旨

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) の cell-of-origin (COO) サブタイプの欧米諸国以外での分布と臨床的影響は不明である。日本人未治療 DLBCL 患者 1576 人のコホートを作成し、NanoString DLBCL90 アッセイを用いて、dark zone signature (DZsig) を含む COO サブタイプを決定した。DLBCL90 アッセイに成功した 1050 例のうち、35%、45%、6%の患者がそれぞれ胚中心 B 細胞様 (GCB) -DLBCL、活性化 B 細胞様 (ABC) -DLBCL、DZsigpos-DLBCL と同定され、ABC-DLBCL の有病率が最も高かったが、British Columbia のコホートとは有意に異なっていた ( $P < 0.001$ )。GCB-DLBCL、ABC-DLBCL、DZsigpos-DLBCL の 2 年全生存率はそれぞれ 88%、75%、66%であり ( $P < 0.0001$ )、DZsigpos-DLBCL 患者の予後は最も不良であった。一方、DZsig を含まない GCB-DLBCL では、リツキシマブを含む免疫化学療法後の予後は良好であった。DZsigpos-DLBCL は、CD10 発現、MYC/BCL2 共発現、微小環境成分の枯渇と有意に関連していた (すべて  $P < 0.05$ )。これらの結果は、日本人 DLBCL における分子サブタイプの分布の証拠となり、DLBCL90 アッセイで測定される refined COO が、地理的な違いを超えて一貫した頑健な予後バイオマーカーであることを示すものである。

#### 論文審査結果の要旨

びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) の cell-of-origin (COO) サブタイプの欧米諸国以外での分布と臨床的影響は不明である。本研究では、日本人未治療 DLBCL 患者 1576 人のコホートを作成し、NanoStringDLBCL90 アッセイを用いて、COO サブタイプを決定した。DLBCL90 アッセイに成功した 1050 例のうち、ABC-DLBCL の有病率が最も高く、British Columbia のコホートとは有意に異なっていた。生存率に関して、DZsigpos-DLBCL 患者の予後は最も不良であった一方で、DZsig を含まない GCB-DLBCL では、リツキシマブを含む免疫化学療法後の予後は良好であった。DZsigpos-DLBCL は、CD10 発現、MYC/BCL2 共発現、微小環境成分の枯渇と有意に関連していた。これらの結果は、日本人 DLBCL における分子サブタイプの分布の証拠となり、DLBCL90 アッセイで測定される refined COO が、地理的な違いを超えて一貫した頑健な予後バイオマーカーであることを示すものである。

上記の内容を公表後には、委員からの様々な指摘に対しても具体例を上げて回答した。

本研究は、DLBCL90 アッセイを用いた日本人 DLBCL における COO サブタイプを決定について、重要な知見を得たものとして価値ある業績と認める。

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。