

氏 名	まえ だ あき のり 前 田 明 則
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2151 号
学位授与の日付	平成 11 年 7 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	The expression of co-stimulatory molecules and their relationship to the prognosis of human acute myeloid leukaemia: poor prognosis of B7-2-positive leukaemia (急性骨髄性白血病における co-stimulatory 分子の発現および予後との関連の検討: B7-2 陽性白血病は予後不良である)

論文調査委員	(主 査) 教 授 湊 長 博	教 授 淀 井 淳 司	教 授 内 山 卓
--------	--------------------	-------------	-----------

論 文 内 容 の 要 旨

近年の化学療法の進歩等により急性白血病の完全寛解率は8割近くに達する。しかし、治癒に至るのはそのうちの半数以下であり、完全寛解から治癒への到達が臨床的に重要な課題となっている。

腫瘍の完全な排除には、実験動物を中心とした検討から免疫学的機構が重要であり、細胞傷害性 T 細胞 (CTL) が中心的な役割を果たすと考えられている。T 細胞が十分に機能を発揮するためには T 細胞レセプター (TCR) からのシグナルに加えて co-stimulatory シグナルと呼ばれる第二のシグナルが必要である。T 細胞上の CD 28 は代表的な co-stimulatory 分子であり、そのリガンドは B7-1, B7-2 である。なおこれらの B7 分子に対応するレセプターとしては CD 28 のほかさらに CTLA-4 があり、CD 28 とは逆に抑制性シグナルを入れることがわかっている。そこで急性骨髄性白血病症例における B7 分子の発現を調べ、その発現が予後にどのように関わるかを検討した。

成人急性骨髄性白血病 52 例につき、白血病細胞における B7-1 および B7-2 分子の発現を FACS にて解析した。すべての検体はその 80% 以上が白血病芽球であった。また B7-2 の陽性例と陰性例における生存曲線は Kaplan-Meier 法によって評価した。また両群の有意差は log-rank 法によって検討した。

B7-1 分子は解析した 23 例全例陰性であった。一方 B7-2 分子は 52 例中 26 例 (50.0%) で陽性であった。FAB 分類別では、単球の性格を有する M4, M5 の症例は全例 B7-2 陽性であったが、その他の病型においては B7-2 陽性率は概ね同様であった。B7-2 陽性例と陰性例では、年齢、性別、血液学的所見 (白血球数、血色素量、血小板数など)、染色体異常症例の割合等に有意差はなく、また治療方法 (用いた薬剤種やスケジュール) は全例において JALSG プロトコールに従ったものであった。

B7-2 陽性白血病の overall survival は 1~24 ヶ月 (平均 12 ヶ月) で、B7-2 陰性白血病 (1~71 ヶ月以上、平均 35 ヶ月) より有意に短かった ($P=0.0080$)。また完全寛解に到達した症例について disease-free survival を検討したところ、それぞれ 1~23 ヶ月 (平均 11 ヶ月)、3~66 ヶ月以上 (平均 31 ヶ月) であり、B7-2 陽性白血病が有意に短かった ($P=0.021$)。また FAB 分類の M1, M2 に限定して解析したところ、やはり B7-2 陽性白血病の overall survival は 2~22 ヶ月 (平均 12 ヶ月) で、B7-2 陰性白血病 (2~71 ヶ月以上、平均 42 ヶ月) より有意に短かった ($P=0.0088$)。また完全寛解到達症例の disease-free survival についても、それぞれ 1~21 ヶ月 (平均 10 ヶ月)、3~66 ヶ月以上 (平均 35 ヶ月) で、B7-2 陽性白血病が有意に短かった ($P=0.019$)。

今回の検討で、B7-2 陽性白血病は予後不良であることが明らかになった。その理由としていくつかの可能性が考えられる。① B7-2 陽性白血病における腫瘍抗原の発現低下、② 抑制性サイトカインや抑制的に作用する分子の産生亢進、③ Th

1, Th2 バランスの Th2 偏位, ④CTLA-4 中心のシグナル導入などである。

本研究は急性白血物の病態解明ならびに急性白血病における腫瘍免疫機序の解明に結びつく重要な所見である。さらに、今後の研究において何故 B7-2 陽性白血病の予後が悪いのかが解明されることは、白血病に対する免疫療法の確立にとって重要である。

論文審査の結果の要旨

腫瘍の完全な排除には免疫学的機構が重要であり、細胞傷害性 T 細胞が中心的な役割を果たすこと、そして T 細胞が十分に機能を発揮するためには T 細胞レセプターからのシグナルに加えて co-stimulatory シグナルが必要とされている。T 細胞上の CD28 は代表的な co-stimulatory 分子であり、そのリガンドは B7-1, B7-2 である。そこで成人急性骨髄性白血病症例における B7 分子の発現を調べ、その発現が予後にどのように関わるかを検討した。

B7-1 分子は解析した全例に陰性であり、一方 B7-2 分子は 52 例中 26 例 (50.0%) で陽性であった。B7-2 陽性群と陰性群では、年齢、性別、血液学的所見、染色体異常症例の割合等に有意差はなく、また治療方法は全例において JALSG プロトコルに従った。

B7-2 陽性群の overall survival は 1～24 ヶ月 (平均 12 ヶ月) で、B7-2 陰性群 (1～71 ヶ月以上, 平均 35 ヶ月) より有意に短かった。また完全寛解に到達した症例の disease-free survival も B7-2 陽性群が有意に短かった ($P=0.021$)。また病型を M1, M2 に限定した解析でも B7-2 陽性群の overall survival は B7-2 陰性群より有意に短かった ($P=0.0088$)。以上の成績から B7-2 陽性白血病は予後不良であることが明らかになった。

本研究は、急性白血病の病態解明に貢献し、急性白血病における腫瘍免疫機序の解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 11 年 6 月 30 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。