

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 号
------	---------

氏 名 鈴木 啓道

論文題目

Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas

(低悪性度神経膠腫における遺伝子異常の全体図とクローン進化の解明)

論文審査担当者

主査 委員

名古屋大学教授

吉川史隆



名古屋大学教授

高橋雅康
Takahashi Masayuki

名古屋大学教授

門脇健二
Menzeki Kenji

名古屋大学教授

若林俊彦
 Wakabayashi Toshihiko

指導教授

第1回

論文審査の結果の要旨

今回、低悪性度神経膠腫における遺伝子異常の全貌を解明するため網羅的遺伝子変異解析を行った。低悪性度神経膠腫は *IDH1/2* 遺伝子変異と 1p19q co-deletion の有無にて明確な 3 タイプに分類されることが明らかとなった。各タイプは生じやすい遺伝子変異・DNA メチル化パターン・遺伝子発現において異なる特徴を示した。初発/再発の経時的検体とマルチサンプリング検体の解析にて低悪性度神経膠腫は強い腫瘍内多様性を持ち、すべての部位で確認できる変異は全体の約 1 割しか存在しなかった。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. *IDH1/2* 変異型低悪性度神経膠腫の 99.7% で 1p19q co-deletion もしくは *TP53* 遺伝子変異のどちらかが確認され遺伝子異常による分類において例外は極めて少ない。遺伝子異常による分類は従来の病理学的分類よりも正確に予後予測を行うことが可能であり、また観測者による誤差が生じにくい特徴がある。そのため今後、低悪性度神経膠腫の分類は遺伝子異常に基づく分類に変わっていくと考えられる。
2. *IDH1/2* 野生型の低悪性度神経膠腫と神経膠芽腫の区別は難しい。両者の遺伝子変異パターンはよく似ている。しかしながら、発症年齢や予後は異なる。遺伝子発現パターンは一部の *IDH1/2* 野生型低悪性度神経膠腫だけでクラスター形成をする。また、WHO Grade2 に相当する *IDH1/2* 野生型低悪性度神経膠腫の予後は神経膠芽腫と比較し極めて良好である。そのため、*IDH1/2* 野生型低悪性度神経膠腫は神経膠芽腫も含む複数の疾患の混在である可能性が考えられる。*IDH1/2* 野生型低悪性度神経膠腫の解明にはさらなる症例の蓄積とデータの蓄積が必要である。
3. 臨床現場において腫瘍の採取部位により病理診断が異なることは多くの臨床医が経験している。今回、遺伝子変異に基づき腫瘍内多様性が明らかとなった。低悪性度神経膠腫において遺伝子変異による 3 分類を診断することは一か所の生検で十分である。しかし、予後に関わると考えられるいくつかの遺伝子異常を同定するには複数のサンプリングを行う必要がある。

本研究は、低悪性度神経膠腫における基礎医学の発展に貢献する、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

別紙2

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲第	号	氏名	鈴木啓道
試験担当者	主査	吉川史隆	高橋雅英	門脇俊之 監修
	指導教授	若林俊彦		

(試験の結果の要旨)

主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。

1. 遺伝子分類の現状と今度の展望について
2. *IDH1/2*遺伝子異常の無い低悪性度神経膠腫と神経膠芽腫の違いについて
3. 腫瘍内多様性が臨床現場に及ぼす影響について

以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、脳神経外科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員会議の上、合格と判断した。