

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 寺 島 慶 太

論 文 題 目

Genome-Wide Analysis of DNA Copy Number Alterations and
Loss of Heterozygosity in Intracranial Germ Cell Tumors

(頭蓋内胚細胞腫瘍におけるDNAコピー数異常およびLoss of
Heterozygosityパターンのゲノム網羅的解析)

論文審査担当者

主 査 名古屋大学教授 若 林 俊 彦 
委 員 名古屋大学教授 中 村 卓 男 
委 員 名古屋大学教授 木 村 宏 
指 導 教 授 小 島 啓 二 

論文審査の結果の要旨

稀な脳腫瘍である中枢神経胚細胞腫瘍の発生に関与する特定の遺伝子や遺伝経路は全く解明されていない。正確な診断と治療成績向上のために、組織学的診断やリスク分類に有用な遺伝学的マーカーや、新たな治療標的分子の同定が期待されている。

本研究では、62人の患者から中枢神経胚細胞腫瘍のDNAを抽出し、二つの方法によって腫瘍ゲノムのDNAコピー数異常およびLOHパターンをゲノム網羅的に解析した。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. 中枢神経胚細胞腫瘍の腫瘍ゲノムにおけるコピー数異常やLOHパターンには、明らかな人種による違いを認めなかった。異なる人種間にみられる本腫瘍の発生率の差に関して、germ line上の本腫瘍発生に関与するrisk alleleの存在が、現在進めているwhole exome sequencingの結果から示唆されており、今後の検討によって、発生の人種差を説明する遺伝子異常が見つかる可能性は高い。
2. SNPマイクロアレイ解析において、中枢神経胚細胞腫瘍細胞のX染色体には、特徴的なコピー数の増加が高頻度に認められたが、そのほとんどが男性患者の腫瘍ゲノムにおいてのみ認められた。アンドロゲンレセプターAR遺伝子の増幅も同様に、男性患者のみに認めた。クライネフェルター症候群患者で、胚細胞腫瘍の発生率が高いという疫学事実と併せ、X染色体のコピー数増加が本腫瘍発生率の男女差を説明するかもしれない。
3. 混合性胚細胞腫瘍標本は一塊としてDNA抽出に用いたため、異なる病理組織を示す部分がどのようなゲノム異常を有しているか、厳密には検討できなかった。しかし、各腫瘍ゲノムのDNAコピー数異常の振幅が、領域によって複雑に変化し、正常細胞と腫瘍細胞の2種類の細胞の共存だけでは説明できないため、intratumor heterogeneityを示唆した。今後、標本をmicrodissectionして、混合腫瘍のそれぞれの組織のgenomic profilingを計画している。
4. SNPアレイではDNAサンプルにhybridizationした複数箇所プローブの量を、平均して領域のDNAコピー数を計算した。一方でPCRでは、増幅する一か所のゲノム領域のDNAコピー数を計算した。また、対照としたDNAサンプルも異なる。一部の症例で結果が一致しなかった理由はこれらの方法論の違いが原因であると考えられた。

本研究は、中枢神経胚細胞腫瘍の発生と病態を解明し、診療に役立つバイオマーカーを探索するうえでの、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。