

別紙 1 - 1

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 前田 紗知

論 文 題 目

H3F3A mutant allele specific imbalance in an aggressive subtype of diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant

(びまん性正中中部神経膠腫の予後不良因子である *H3F3A* 遺伝子領域の染色体構造異常)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 榎本 篤
名古屋大学教授

委員 高橋 義行
名古屋大学教授

委員 門松 健治
名古屋大学教授

指導教授 齋藤 竜太

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

今回、H3 K27M 変異型びまん性正中中部神経膠腫 (DMG) の中で特徴的な *H3F3A* 遺伝子変異パターンを示す 4 症例に対して全ゲノム解析を行い、*H3F3A* 遺伝子領域周辺の染色体構造異常を発見した。これは近年他がん種で報告されている、野生型対立遺伝子と変異型対立遺伝子の不均衡が生じる現象である mutant allele specific imbalance (MASI) であり、本研究で H3 K27M 変異の MASI を初めて同定した。MASI を呈する症例は変異型 *H3F3A* 蛋白質発現量が増加しており、遺伝子発現抑制型ヒストン修飾である H3K27me3 レベルが低下していた。これらの症例は、染色体構造異常を呈さない症例と比べて有意に予後不良であり、*H3F3A* K27M 変異の MASI が本疾患の予後不良マーカーおよび有力な治療標的となる可能性が示唆された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. H3 K27M 変異型びまん性正中中部神経膠腫の中では、p53 過剰発現および *ATRX* 遺伝子変異による *ATRX* 蛋白質の機能喪失が認められることが多いことを示した。また、H3 K27M 変異を有する症例では、脳腫瘍において高頻度に認められる他ドライバー遺伝子変異や 1p/19q 共欠失などの染色体異常は認められず、排他的であることを示した。
2. *H3F3A* K27M 変異以外の神経膠腫の代表的な遺伝子変異として *IDH1*, *IDH2*, *BRAF* 遺伝子変異が挙げられる。現在までにこれらの遺伝子の MASI の存在は報告されていない。一部、悪性リンパ腫に特異的な遺伝子変異である *MYD88* 遺伝子に関してコピー数異常の存在が記載されている報告もあるが、それらの予後および悪性性質との関連については未だ解明されていない。
3. *H3F3A* K27M 変異は神経膠腫の発癌に関与するドライバー遺伝子変異であり、がんの進化の上流に位置する。一方 *H3F3A* K27M 変異の MASI は、腫瘍細胞の増殖過程で獲得される染色体構造異常であると予想され、がんの進化の流れの中では *H3F3A* K27M 変異の獲得よりも下流に位置すると考えられる。
4. H3K27 のトリメチル化を行うのはポリコムファミリーの一つであり、ヒストンメチル基転移酵素 EZH2 を含む polycomb repressive complex 2 (PRC2) である。H3 K27M 変異は EZH2 の SET ドメインに dominant negative に働き、PRC2 のメチル基転移活性を弱めることが報告されている。H3.3 は細胞内の大部分の H3K27me3 に影響を与えるが、PRC2 活性は全体的に抑制されているものの一部は残存している。H3 K27M 変異の MASI は、残存している PRC2 活性をも抑制することで、より悪性性質を獲得しているのではないかとの考えを示した。

本研究は、*H3F3A* K27M 変異の MASI が DMG の悪性性質の獲得に強く関与していることを示唆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。

試験の結果の要旨および担当者

| 報告番号 | ※ 甲 第 | 号 | 氏 名 | 前田 紗知 |
|---|-----------------|-------|-----------------|-------|
| 試験担当者 | 主査 | 榎本 篤 | 副査 ₁ | 高橋 義行 |
| | 副査 ₂ | 門松 健治 | 指導教授 | 齋藤 竜太 |
| (試験の結果の要旨) | | | | |
| <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none">1. H3 K27M変異型びまん性正中中部神経膠腫における他遺伝子変異の有無2. 脳腫瘍における他遺伝子変異のMASIの報告について3. がんの進化における、H3 K27M変異およびMASIの位置づけについて4. 腫瘍細胞内での変異型<i>H3F3A</i>遺伝子の機構について <p>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、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p> | | | | |