

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 中島 拓真

論 文 題 目

Development of a rapid and comprehensive genomic profiling test supporting diagnosis and research for gliomas

(神経膠腫の診断および研究に有用な迅速かつ包括的なゲノムプロファイリング検査法の開発)

論文審査担当者 名古屋大学教授

主 査 委員 近藤 豊
名古屋大学教授

委員 池田 匡志
名古屋大学教授

委員 榎本 篤
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

今回、脳腫瘍に特化した分子診断および研究に利活用可能なターゲット DNA シークエンスによる包括的ゲノムプロファイリングパネル検査を開発した。ターゲット遺伝子は、WHO ガイドライン最新版および文献のレビューにより必要十分なリストが選択され、またワークフローの工夫により検体採取から最短 4 日で迅速に結果を返却できることが示された。解析結果の妥当性は、全ゲノムシークエンス、RNA シークエンス、パイロシークエンスとの比較により検証され、パネルの正確性と信頼性は十分であることが示唆された。さらに連続 23 症例に対して本検査を適用し、実臨床における迅速な分子診断と予後予測に有用であることが実証された。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. IDH 変異型神経膠腫において、*IDH1* は TCA サイクルのイソクエン酸から α ケトグルタル酸 (α -KG) への変換を触媒するが、変異型 *IDH1* は基質特異性が変化し、 α -KG を oncometabolite である 2-ヒドロキシグルタル酸 (2-HG) へと変換する。2-HG の慢性的な蓄積は DNA 脱メチル化活性を持つ ten eleven translocation (TET)2 を阻害し、メチル化を亢進していることが 1 つの腫瘍発生原因と考えられている。また広範な DNA メチル化の亢進である glioma CpG island methylator phenotype (G-CIMP) と *IDH1* 変異の関連も知られており、2-HG の蓄積によるメチル化亢進が G-CIMP をもたらす可能性も示唆されている。
2. Germline 変異が原因で発生する神経膠腫は 5% 程度と少ないが、神経膠腫に関連する germline 変異としては *POT1*, *MSH2/3*, *TP53*, *NF1/2*, *TSC1/2*, *BRCA1/2*, *CDKN2A* などが報告されている。また、glioma 関連 Genome-wide association study (GWAS) SNP としては白人コホートで *TERT*, *CDKN2B-AS1*, *TP53* に関連するものが報告されている。近年、非ヒスパニック系白人家系の家族性神経膠腫で、*HERC2* 変異が有意な germline 変異として同定された。しかし、人種差については未解明な部分が多く、今後の研究結果が期待される。
3. 既存の包括的ゲノムプロファイリング検査は、臓器横断的に複数の腫瘍におけるドライバー遺伝子異常を同定することを主眼として開発されているため、特に稀な脳腫瘍においては診断に必要な遺伝子異常が標的に含まれていない場合がある。また、悪性神経膠腫における 7, 10 番染色体異常に代表される染色体腕レベルの広範囲なコピー数異常が脳腫瘍診断に重要だが、既存のパネル検査では遺伝子レベルの局所的なコピー数異常しか評価できないという問題点がある。また既存パネルでは評価困難な *MGMT* プロモーターのメチル化も同時に検出できる。以上の点から脳腫瘍の臨床において既存パネルよりも有用であると考えられる。

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	中島 拓真
試験担当者	主査 近藤 豊		副査、	池田 匡志
	副査、榎本 篤		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. IDH mutant gliomaが特徴的な一群を形成するメカニズムについて2. 神経膠腫の原因となるGermline変異およびその人種差について3. 既存の遺伝子パネル検査に対する本脳腫瘍パネル検査の意義について <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>				