

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 栗本 路弘

論 文 題 目


Rapid sensitive analysis of *IDH1* mutation in lower-grade gliomas  
by automated genetic typing involving a quenching probe

(全自動ゲノムタイピングを用いた低悪性度神経膠腫における  
*IDH1*変異迅速解析の有効性)

論文審査担当者

名古屋大学教授


主 査 委員

長谷川好規   
名古屋大学教授

委員

小寺泰弘   
名古屋大学教授

委員

勝野雅央   
名古屋大学教授

指導教授

若林俊彦 

## 論文審査の結果の要旨

神経膠腫(glioma)は脳腫瘍の約 25%を占めるが、low grade に分類される glioma の手術においては肉眼的全摘出は非常に困難である。WHO grade 2-3 の low grade glioma において 80%が IDH1 変異を有していることが判明し、また変異型 IDH1 阻害剤の登場もあり術中の迅速 IDH1 変異解析が治療成績向上に貢献すると考えた。最も頻度の高いとされる IDH1-R132H 変異を全自動かつ短時間で測定可能とした機材 (i-densy<sup>TM</sup>: Arkray) を用い、その感度や有効性について検討を行った。IDH1-R132H 変異 DNA サンプル濃度と良く相関する解析結果を全自動、短時間で得ることが可能なことを確認し、偽陽性などの問題点も認めなかった。また IDH1-R132H 変異の検出カットオフ値は 10%との結果を得た。

本研究に対し、以下の点を議論した。

- 1 IDH1 変異から腫瘍発生に至る経路としては、変異型 IDH1 による  $\alpha$ -ketoglutarate( $\alpha$ -KG)の合成阻害、2-hydroxy-glutarate(2-HG)の生成促進の関与が考えられている。2-HG は Ten-eleven translocation oncogene family member 2 (TET2) 機能を阻害し DNA の脱メチル化を抑制する。これにより異常遺伝子発現および血管新生を促すとされている。また、2-HG は hypoxia-inducible factor(HIF1 $\alpha$ )を活性化し、これらの変化が腫瘍化・進展を引き起こすと考えられている。
- 2.3 変異型 IDH1 阻害剤は、今回の検証と同じ IDH1-R132H 変異を持つ glioma 細胞において用量依存性に 2-HG 値を抑制し、その結果腫瘍容積の増大を有意に抑制したと報告されている(AGI-5198)。また、最新の見地として IDH1 変異をもつ細胞においては nicotinate phosphoribosyltransferase(NAPT)の発現低下が生じており、これにより nicotinamide adenine dinucleotide(NAD)濃度の低下を認める。これに加えて NAD 合成における律速酵素である nicotinamide phosphoribosyltransferase(NAMPT)に対する阻害剤を使用することで腫瘍細胞に限定したアポトーシスを誘発することができるとの報告がされており、さらなる新薬の出現の可能性が示唆される。これらの分子標的薬が実現した場合、IDH1 変異が確認できる腫瘍では切除範囲の縮小化やそれに伴う機能的損失の減少が期待できると考えられる。腫瘍摘出率が予後を左右するとされてきた low grade glioma の治療において、これは衝撃的である。

今回の報告は上記の新規治療法実施にあたっては根幹をなすものであり、IDH1 変異の術中迅速解析が可能であることを示した初めての報告である。このように本研究は low grade glioma の新規治療に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	栗本 路弘
試験担当者	主査		長谷川好規	小寺泰弘
	指導教授		若林俊彦	勝野雅夫

(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. IDH1 mutationによる腫瘍化原理について
2. Mutation IDH1阻害剤について
3. 神経膠腫に対する今後の治療方針変化について

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、学位審査委員合議の上、合格と判断した。