

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 青木 恒介

論 文 題 目

Prognostic relevance of genetic alterations in diffuse lower-grade gliomas

(低悪性度神経膠腫における遺伝学的予後予測因子の解明)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

勝野 雅央



名古屋大学教授

委員

高橋 隆



名古屋大学教授

委員

近藤 豊



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

今回、網羅的に遺伝子異常の解析を行った低悪性度神経膠腫 (LGG) を対象とし遺伝子異常が患者予後に与える影響を明らかとした。Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p19q-codeled では *NOTCH1* 変異を持つこと、不完全な摘出が、Astrocytoma, IDH-mutant では *PIK3RI* 変異、もしくは retinoblastoma 経路に関わる遺伝子群に異常を持つことが、IDH 野生型 LGG では *TERT* プロモーター変異、7p 増幅、10q 欠損を持つこと、WHO grade III が患者の予後不良と有意な関連を示した。また IDH 野生型 LGG において、同定した因子を一つ以上持つ群と因子を持たない群は、患者予後や年齢、DNA メチル化のパターンが大きく異なっており生物学的に異なる腫瘍であることが示唆された。本研究成果は LGG 患者の予後をより正確に予測するのに、とても重要な知見と考えられた。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. LGG は網羅的な遺伝子解析の結果から、IDH (*IDH1* ないし *IDH2*) 遺伝子変異と 1p19q 共欠失の有無により三つの群に分けられ、これらは遺伝子異常の割合だけでなく、遺伝子発現、DNA メチル化、好発年齢、平均生存期間などが明瞭に異なっており、生物学的に異なる腫瘍であると考えられている。そのため、各サブタイプは、腫瘍発生の契機となる遺伝子異常だけでなく、腫瘍の増殖や悪性化に関わってくる遺伝子異常も異なっていると考えられる。
2. 変異型 IDH は α -KG を 2-HG へと変換し、2-HG の異常集積が生じさせる。2-HG はヒストン脱メチル化酵素に α -KG が結合することを阻害し、CpG アイランドの高頻度メチル化が生じさせる事で、腫瘍形成に寄与している。
3. 神経幹細胞からのグリアの分化に、Notch シグナルが重要な役割を果たすことが明らかとなっている。LGG における *NOTCH1* 変異は、多くが EGF-like ドメインにおこり、機能喪失型変異と考えられている。*NOTCH1* 変異により Notch シグナルが抑制されると、細胞分化が抑えられる事で、腫瘍細胞の悪性化に寄与すると考えられる。
4. 染色体 7p 増幅と 10q 欠失はいずれも、膠芽腫において高頻度に認められており、同様に高頻度に認められる *EGFR* と *PTEN* が標的遺伝子と想定されている。
5. 今回患者予後不良と関連を示した遺伝子異常のうち、*TERT* プロモーター変異については機能獲得型の遺伝子変異であり、活性化したタンパクに対する阻害剤を使用することで、治療効果が得られることが期待される。一方、LGG における *NOTCH1* 変異は上述のように機能喪失型変異であることが知られており、阻害剤による治療効果は望めず、治療法の開発は容易でないと考えられる。

本研究は、低悪性度神経膠腫の正確な予後予測を可能とし、今後の治療標的を明らかにする上で、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	青木 恒介
試験担当者	主査	勝野雅央	高橋隆	近藤豊
	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. 遺伝学的サブタイプによって影響を受けるシグナルが異なる理由
2. 変異型IDHが神経膠腫形成に関わる機序
3. NOTCH1変異が患者予後不良に関わる機序
4. 染色体7p増幅や10q欠失の標的遺伝子は何か。
5. 治療法開発への展望について

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。