

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 ADiLiJiang · ALiMu

論 文 題 目

Next Generation Sequencing-Based Transcriptome Predicts Bevacizumab Efficacy in Combination with Temozolomide in Glioblastoma

(次世代シーケンシングに基づくトランスクリプトームは膠芽腫におけるベバシズマブのテモゾロミドとの組合せ効果を予測する)

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

勝 野 雅 央



名古屋大学教授

委員

高 橋 雅 菜



名古屋大学教授

指導教授

若 林 俊 彦



別紙 1 - 2

論文審査の結果の要旨

本研究では、次世代シーケンシングによる遺伝子発現解析を実施し、血管微小環境の阻害が *IDH1* 変異膠芽腫 (GBM) 異種移植片の腫瘍成長に重要な役割を果たすことを明らかにした。TMZ へ Bev を添加後、*IDH1* 変異 U87 細胞のみで細胞外マトリックス及び免疫細胞の移動に関する遺伝子の発現が増加し細胞周期の進行に関する遺伝子発現は減少した。これを支持するように、*IDH1* 変異 U87 異種移植モデルで TMZ と Bev の併用効果が認められ、Bev の *IDH* 変異 GBM への潜在的な作用機序が示された。本研究に対して、以下の点を議論した。

1. *IDH* はイソクエン酸を α -ケトグルタル酸 (α -KG) へ変換する。 α -KG はヒストン脱メチル化酵素と結合しヒストン脱メチル化に働く。変異 *IDH* は α -KG をさらに 2-ヒドロキシグルタル酸 (2-HG) へ変換する。2-HG は DNA 脱メチル化酵素を形成する補酵素 TET の活性を阻害し、DNA の CpG アイランドの脱メチル化を抑制する。よって、細胞内でメチル化蓄積が起こり、多くの遺伝子発現が抑制される。
2. TMZ と Bev の膠芽腫での併用効果について、これまでの臨床試験は主に *IDH1* 野生型 GBM を対象としており、一番大きな研究でも *IDH1* 変異 GBM は 10 例しかなく、*IDH1* 変異 GBM での TMZ と Bev の併用効果は不明であった。今回の結果から、*IDH1* 変異 GBM で TMZ と Bev の効果を再検討する必要性が示唆された。
3. 腫瘍組織では、腫瘍微小環境が存在し、線維芽細胞、免疫細胞、血液細胞などが腫瘍細胞と混在することが多いので、腫瘍細胞だけでの発現変化は細胞レベルで見るのが妥当だったと考えられる。しかし細胞実験では免疫系や微小環境が存在せず、これら遺伝子発現が有意に上がっても相応する効果が表れなかつたと思われる。
4. 本研究で、*IDH1* 変異 U87 細胞で TMZ と Bev を併用すると免疫系細胞移動や細胞外マトリックス遺伝子群発現が有意にアップレギュレートされた理由として、低酸素誘導因子 HIF の誘導が考えられる。HIF は代謝リプログラミング、免疫細胞の遊走、浸潤、活性化など多くの遺伝子発現を誘導することが報告されている。HIF は通常、prolyl hydroxylases (PHD) により水酸化され分解されてしまう。PHD の活性化には、酸素や α -KG などが必要である。 α -KG の合成には NAD⁺ が必須であり、変異 *IDH* により NAD⁺ の合成酵素 NAPRT 1 の発現が抑制される。また、TMZ の DNA へのメチル化損傷を修復する酵素 PARP も NAD⁺ を補因子として消費する。したがって、*IDH1* 変異細胞内では α -KG が 2-HG へ変換され、TMZ 投与で α -KG がさらに減少して PHD 活性が抑制され、HIF が分解されにくくなる。最近、Bev の GBM 細胞株での単独細胞実験でも HIF の誘導が報告されている。

本研究は、*IDH1* 変異 GBM の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	ADiLiJiang · ALiMu
試験担当者	主査 近藤 豊 副査1 勝野 雅央 副査2 高橋 雅英 副査2 指導教授 若林 俊彦		
(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の機能とIDH変異の細胞への影響2. 臨床で、TMZとBevの膠芽腫での併用効果の否定と今回の結果との解離3. 遺伝子発現解析を細胞レベルで行った理由と、免疫系遺伝子の発現変化があっても効果がなかった理由。4. IDH1変異群で、TMZとBevを併用することで免疫系細胞移動や細胞外マトリックス遺伝子群の発現が上がる理由。			
<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、学位審査委員会議の上、合格と判断した。</p>			