

論文の内容の要旨

論文題目： 異形性乏突起膠腫の遺伝子解析に基づく細分類

氏名： 稲生 靖

目的：悪性脳腫瘍の組織分類の一つである神経膠腫(glioma)は、さらに星細胞腫(astrocytoma), 乏突起膠腫(oligodendroglioma), 上衣腫(ependymoma)および混合神経膠腫(mixed glioma)に区分され、oligodendroglioma は low grade oligodendroglioma と異形性乏突起膠腫 (anaplastic oligodendroglioma) に区分される。一般には malignant glioma は化学療法にも放射線治療にもほとんど反応せず、外科的摘出のみが治療の中心的役割を担ってきた。その中で anaplastic oligodendroglioma は例外的で、PCV procarbazine, CCNU, vincristine の3剤)化学療法に非常によく反応するものがあり、PCV の普及とともに予後に大幅な改善が見られている。したがって、malignant glioma の中から anaplastic oligodendroglioma を適切に鑑別診断し、化学療法を視野に入れた有効な治療方

針を立てた上で治療を行うことは重要である。しかし現時点では oligodendroglioma に特異的な免疫組織学的マーカーが存在しないため、その診断は形態に基づいた組織学的診断によってなされており、診断する病理医により見解異なる可能性がある。一方 oligodendroglioma においては高頻度に第 1 染色体短腕(1p)および第 19 染色体長腕(19q)の異接合性の消失(loss of heterozygosity: LOH)が見られ、それは oligodendroglioma に特異的であり astrocytoma の遺伝子異常とは特徴を異にする。そこで、これらの染色体異常およびその他 astrocytoma にむしろ特徴的な遺伝子異常と、anaplastic oligodendroglioma の化学療法反応性および予後との関連を検討し、それらが anaplastic oligodendroglioma の臨床において有用なマーカーとなるか否かを検討した。

方法：WHO の組織学的診断基準に基づいて anaplastic oligodendroglioma と診断され、初発時における治療の中心として化学療法を施行されている 50 例の患者において、遺伝子異常(1p LOH, 19q LOH, 10q LOH, TP53 遺伝子変異、EGFR 遺伝子増幅、CDKN2A/p16 遺伝子欠失、および PTEN/MMAC1 遺伝子変異)の解析を行った。それらと、化学療法への反応の程度、化学療法による腫瘍制御期間、および初発時からの生存期間などの臨床データとの相関を検討した。

結果：これらの腫瘍は、治療反応性の点および予後の点において異なる 4 群に遺伝子異常に基づいて細分類できた。1p LOH および 19q LOH をともに有し、それ以外の遺伝子異常を伴わない腫瘍(第 1 群)の患者は、放射線治療

の併用の有無にかかわらず際だって良好に化学療法に反応し、しかもその治療効果は持続し、予後は他の群に比し良好であった。1p LOH を伴うその他の腫瘍(第 2 群)(19q LOH を伴わない 1p LOH、あるいは 1p LOH および 19q LOH を伴うがさらにそれ以外の遺伝子異常を伴う)もまた化学療法に反応はするが、その効果は持続せず予後も第 1 群ほど良好ではない。1p LOH を伴わない腫瘍もさらに 2 つの群に細分類される。1p LOH を伴わず、TP53 遺伝子に変異型である腫瘍(第 3 群)は化学療法に反応することもあるが早期に再発する；1p LOH を伴わず、TP53 遺伝子が正常である腫瘍(第 4 群)は、化学療法に反応することはまれな悪性度の高い腫瘍であり、臨床的にも分子遺伝子学的にも神経膠芽腫(glioblastoma) に近いものである。

結論：これらの結果は、anaplastic oligodendroglioma の遺伝子異常の解析は、その腫瘍の臨床的性格を反映するよいマーカーであり、それに基づく細分類は初発診断時において治療方針の計画に際して有用である可能性を示すものである。