

[別紙 2]

## 審査の結果の要旨

氏名 稲生 靖

本研究は、悪性神経膠腫の中では例外的に PCV 化学療法に反応を示すことが多い異形性乏突起膠腫において、分子遺伝子解析を用いて化学療法反応性の程度の異なる腫瘍を区分することを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. WHO の組織学的診断基準に基づいて異形性乏突起膠腫と診断され、化学療法を柱として治療が行われた 50 例について、分子遺伝子解析を行った。解析した項目は、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)、10q LOH、TP53 遺伝子変異、EGFR 遺伝子増幅、CDKN2A/p16 欠失、および PTEN/MMAC1 遺伝子の変異である。その結果、1p LOH と 19q LOH は正に相関し、一方 10q LOH、EGFR 遺伝子増幅、CDKN2A/p16 欠失、および PTEN/MMAC1 遺伝子変異も互いに正に相関していた。

2. 遺伝子解析の結果を、化学療法への反応の程度、化学療法による腫瘍制御期間、および生存期間などの臨床データと対応させたところ、異形性乏突起膠腫は治療反応性および予後において性質を異にする 4 群に細分類された。第 1 群：1p LOH および 19q LOH のみ。これらの腫瘍は化学療法に良好に反応し、予後も比較的良好である。第 2 群：第 1 群以外の 1p LOH、つまり 19q LOH を伴わない 1p LOH または 19q LOH 以外にさらに遺伝子異常を伴う。これらは化学療法に反応はするが効果は持続せず、予後も第 1 群ほど良好ではない。第 3 群：TP53 遺伝子の変異型であるもの。これらは化学療法に反応することもあるが早期に再発する。第 4 群：1p LOH を伴わず、TP53 遺伝子が野生型であるもの。これらは EGFR 遺伝子増幅、CDKN2A/p16 欠失、および PTEN/MMAC1 遺伝子の変異を有することが多く、臨床的にも分子遺伝子的にも神経膠芽腫に近いものであり、予後も不良である。

3. 異形性乏突起膠腫の分子遺伝子解析結果は、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ける治療方針の計画に際して有用である可能性がある。病理組織標本での形態上は区別が困難な腫瘍においても、上記の分子遺伝子解析に基づく分類は腫瘍の化学療法反応性および予後の予測において有用であった。

以上、本論文は異形性乏突起膠腫において、分子遺伝子解析に基づく細分類が、化学療法への反応性および予後を反映するもので、臨床治療計画に有用な情報を提供するものであることを明らかにした。本研究は、これまで未知に等しかった、異形性乏突起膠腫の分子遺伝子異常と化学療法反応性との関連の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。