

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（ 医学 ）	氏名	VEGA KARLOWEE
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目 Multicentric Glioma Develops via a Mutant IDH1-Independent Pathway: Immunohistochemical Study of Multicentric Glioma (多中心性グリオーマの発生機序は IDH1 と無関係である：多中心性グリオーマの免疫組織学的検討)			
論文審査担当者			
主査	教授	丸山 博文	印
審査委員	教授	杉山 一彦	
審査委員	講師	仙谷 和弘	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p>グリオーマは脳原発性腫瘍でグリアの幹細胞や、その前駆細胞から発生する。グリオーマのうち、最大頻度で 20%が多発して、多発グリオーマと呼ばれる。多中心性グリオーマは多発グリオーマのうち、神経線維連絡の連続性がなく、脳脊髄液を介した播種経路でもなく異なる脳葉に分かれて発生した脳腫瘍と定義される。多中心性グリオーマは多発グリオーマの中の 2-9%の頻度とされる稀な疾患で、その発生機序は未だ明らかにされていない。</p> <p>近年、脳腫瘍に対する分子生物学的な研究の発展は目覚ましく、グリオーマの生物学的特性が解明されつつある。中でも変異型 isocitrate dehydrogenase (IDH) の発見は重要で、現在判明している最も重要なびまん性グリオーマの予後規定因子とされる。WHO 脳腫瘍分類 2016 update においても IDH 遺伝子変異はびまん性グリオーマの分類の最も重要な地位を占める。すなわち、びまん性グリオーマにおいては IDH 遺伝子変異の有無を必ず明記することと定められた。IDH 遺伝子変異には IDH1 と IDH2 があり、それぞれの遺伝子変異の部位も異なるが、IDH1-R132H の変異型が最も多く、90%以上を占めることが知られている。</p> <p>本研究では、多中心性グリオーマの発生機序を解明するため、これまで報告されているびまん性グリオーマで重要とされる遺伝子異常の有無について検討を行った。</p> <p>本研究は IRB にて認可された。対象患者は、広島大学病院または鹿児島大学病院にて 2004 年から 2015 年の間に加療された多中心性グリオーマの患者で、男性 6 名、女性 8 名、年齢は 27 歳から 75 歳であった。多中心性グリオーマの定義は Batzdorf と Malamud の基準により MRI で信号変化が連続せず、髄液播種が否定できるものとした。MRI にて病変の個数を計測して、病変ごとの画像の特徴を解析した。14 例のうち、2 例は複数箇所、他の 12 例は一箇所の病変の手術により、病理組織学的に確定診断した。免疫染色は p53、変異型 IDH1-R132H、alpha-thalassemia X-linked intellectual disability (ATRX)、epidermal growth factor receptor (EGFR)、phosphatase and tensin homolog (PTEN)、Ki-67/MIB-1 について検討した。PTEN は細胞内局在についても検討した。1p と 19q の遺伝子欠失は fluorescence in situ hybridization (FISH) 法にて解析した。</p> <p>結果は以下の如くまとめられる。14 例の病理組織学的診断は、膠芽腫(grade IV)が 8 例、退形成性星細胞腫(grade III)が 2 例、びまん性星細胞腫(grade II)が 4 例であった。2 例は 4 箇所、残りは 2 ないし 3 箇所の病変を有していた。半数の患者の MRI の特徴は、病変間で異なっ</p>			

ていた。4病変があった1例では、一つの病変はT1強調画像にてリング状の造影を示し、残りの3病変は均一な造影を示した。その他の患者では、FLAIR高信号の病変で、造影を伴わないものと、リング状や局所の造影を伴うものが混在していた。免疫組織化学的検討では、全ての患者において変異型IDH1-R132Hは陰性であった。ATRXは、14例中4例(16組織中4組織)で陰性(変異陽性)であった。14例中5例(16組織中6組織)でp53は陽性(変異型)であった。EGFRは14例中9例(16組織中10組織)で過剰発現が認められた。PTENは1例で核に陽性で、細胞質では16組織で全て陰性であった。MIB-1標識率は、grade IIとIIIで0.9-15.6%、grade IVの膠芽腫で17.3-52.4%であった。9例、11組織でFISHを行ったが、1p/19q共欠失は1例も認められなかった。

本研究にて14例の多中心性グリオーマ全てが乏突起膠腫、星細胞腫と異なる遺伝子変異のパターンを示した。IDH1遺伝子変異は、ほとんどのgrade IIとgrade IIIのびまん性グリオーマとgrade IVの二次性膠芽腫の発生における早期の段階で生じると報告されている。また、grade IIとgrade IIIのびまん性グリオーマは遺伝子変異の状態により、3つのタイプに分けられ、この分類が予後とよく相関することが報告されている。最も予後が良いのがタイプ1の乏突起膠腫型で、IDH遺伝子変異と1p/19qの共欠失を伴う。次に予後が良いのがタイプ2の星細胞腫型で、IDH遺伝子変異があるが、1p/19qの共欠失がなく、代わりにATRXの遺伝子変異、p53の遺伝子変異があるのが特徴である。タイプ3はIDHの遺伝子変異を伴わず、膠芽腫と同じような遺伝子変化を示し、予後も膠芽腫に準じて悪い。本研究では、全例で変異型IDH1-R132Hが陰性で、大半がATRXの免疫染色が陽性(野生型)で、1p/19q共欠失状態が認められず、p53染色も陰性(野生型)であった。

一方、一次性的膠芽腫の発生においてはEGFR経路の活性が重要であることが報告されている。本研究では、多中心性グリオーマにおいてEGFRの過剰発現、EGFR経路を抑制して癌抑制遺伝子として働くPTENの発現低下のいずれか、あるいは両者が認められた。すなわち、多中心性グリオーマにおけるEGFR信号伝達経路の活性化が明確に示された。

以上の結果をまとめると、本論文は、多中心性グリオーマは変異型IDH1陽性の孤発性グリオーマあるいは二次性の膠芽腫と区別すべきで、そのgradeと関係なく一次性的膠芽腫と同様の特徴であることが明確となり、多中心性グリオーマに対して異なった管理と治療アプローチが必要であることを示した、臨床的に非常に有益な論文である。

よって審査委員会委員全員は、本論文が申請者に博士(医学)の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。

最終試験の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	VEGA KARLOWEE
学位授与の条件	学位規則第4条第1・2項該当		
論文題目			
Multicentric Glioma Develops via a Mutant IDH1-Independent Pathway: Immunohistochemical Study of Multicentric Glioma (多中心性グリオーマの発生機序は IDH1 と無関係である：多中心性グリオーマの免疫組織学的検討)			
最終試験担当者			
主査	教授	丸山 博文	印
審査委員	教授	杉山 一彦	
審査委員	講師	仙谷 和弘	
〔最終試験の結果の要旨〕			
判定合格			
上記3名の審査委員会委員全員が出席のうえ、平成30年1月4日の第72回広島大学研究科発表会（医学）及び平成30年1月5日日本委員会において最終試験を行い、主として次の試問を行った。			
1 多発病巣でありながら1ないし2の生検/摘出による病理診断が適切な理由			
2 変異型 p53 の染色率の cut off 値を 10%に設定した理由			
3 変異型 IDH1 蛋白の作用			
4 MR 画像上の多中心性グリオーマの診断基準			
5 ATRX 免疫染色陰性の意義			
6 予後に最も影響する因子			
7 該当研究の母国での将来性			
これらに対して極めて適切な解答をなし、本委員会が本人の学位申請論文の内容及び関係事項に関する本人の学識について試験した結果、全員一致していずれも学位を授与するに必要な学識を有するものと認めた。			