

【課程－2】

審査の結果の要旨

氏名 大谷亮平

本研究は、頭蓋底脊索腫の悪性度に関わる因子を分子遺伝学的解析により同定し、治療ターゲットとしての可能性を探ることである。脊索の分化に必須の転写因子である **Brachyury** 遺伝子が悪性度に関わっているという仮説の下、脊索腫の腫瘍検体を分子遺伝学的解析することで下記の結果を得ている。

1. **Brachyury** 発現の平均値で 2 群に分け PFS を比較した結果、**Brachyury** 発現が高い群で有意に PFS が短かった ( $p=0.03$ )。 **Brachyury** 発現の他、PFS に影響を与えると思われる因子を含めて多変量解析を行った結果、 **Brachyury** 発現が高い群で有意に PFS が短く ( $p=0.005$ )、 **Brachyury** 発現が独立した予後因子であることが示された。
2. **Brachyury** 遺伝子のコピー数解析の結果、血液検体でのコピー数が正常の 2 コピーに対し、脊索腫の 44% でコピー数増幅を認め、体細胞性コピー数増幅を認めることが示された。さらに、 **Brachyury** 遺伝子のコピー数と発現量には正の相関を認め、コピー数増幅が **Brachyury** 発現に関与していることが示された。
3. **Brachyury** 発現が高い 4 検体と低い 4 検体における各種遺伝子発現を、マイクロアレイにて網羅的に解析した結果、 **Brachyury** 高発現群において、PI3K/Akt pathway に属する 8 遺伝子の発現が有意に上昇していた。また、PI3K/Akt pathway の活性化を免疫染色にて評価した結果、 **Brachyury** 発現が高い群で PI3K/Akt pathway が有意に活性化されていることが示された。

以上より、頭蓋底脊索腫において **Brachyury** 遺伝子の発現は独立した予後因子であり、その発現には体細胞性コピー数増幅が関与していることが示唆された。また、PI3K/Akt pathway の活性化が **Brachyury** 発現と関連していることが示唆された。本研究の結果は、 **Brachyury** および関連する PI3K/Akt pathway が新たな治療へのターゲットになり得る可能性を示唆しており、解明が進んでいない脊索腫に対する新たな治療の開発に貢献できると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。