

【別紙2】

審査の結果の要旨

氏名 田中 將太

本研究は最も頻度の高い悪性原発性脳腫瘍である膠芽腫において*PIK3CA*変異の有する臨床的意義を明らかにするため、複数の独立した患者群を対象に後方視的検証を加えたものであり、下記の結果を得ている。

1. 2009年12月から2012年6月にマサチューセッツ総合病院 (Massachusetts General Hospital, MGH) において組織診断およびSNaPshotアッセイを含めた分子診断を受けた成人膠芽腫患者、連続184症例のうち、KPSスコアが60以上で放射線療法およびテモゾロミド併用化学療法を受けた初発膠芽腫、157症例を研究対象とし、病理診断・分子診断・画像を含めた臨床情報を抽出し後方視的検討を加えた。20.9か月 (中央値) の追跡期間で、無増悪期間 (progression-free survival, PFS) は11.9か月 (中央値)、全生存期間 (overall survival, OS) は24.0か月 (中央値) であった。既知の予後規定因子である年齢、KPSスコア、全摘出、*IDH1*変異、*MGMT*プロモーターメチル化に関しては、ログランク検定にて総じてPFS・OSとの相関が見られた。*PIK3CA*変異は13例 (8.3%) に見られ、予後解析にて変異型は野生型に比べPFSが有意に短かった (中央値6.9 vs. 12.4か月、 $p=0.03$)。なお、OSに関しては有意差が見られなかった (中央値21.2 vs. 24.2か月、 $p=0.19$) が、多変量解析を行うと*PIK3CA*変異はPFS・OS双方において有意な予後因子であることが分かった (PFS : $p=0.007$, HR 3.06 [95%CI 1.39-6.17]、OS : $p=0.04$, HR 2.35 [95%CI 1.03-4.87])。
2. *PIK3CA*変異を有する初発膠芽腫の特徴として、若年発症で (49.4 vs. 58.3歳、 $p=0.02$)、機能部位を侵すことが多く (53.9 vs. 25.7%、 $p=0.049$)、多発・神経膠腫症様・髄液播種で定義される「広域播種性病変」での発症が多い (46.2% vs. 11.1%、 $p=0.004$) ことが明らかになった。既知の因子の中で最も強力な予後因子と捉えられている若年での発症にも関わらず予後不良であるのは、発症時に既に広範に腫瘍進展している場合が多いことが関連している可能性が示唆された。
3. MGH症例の解析で得られた上記の知見を、大規模公共データベースであるThe Cancer Genome Atlas (TCGA) プロジェクトの膠芽腫症例で検証した。初発膠芽腫291例のうち26例 (8.9%) で*PIK3CA*変異が見られ、野生型に比べ変異型ではPFSが有意に短かった (中央値6.1 vs. 9か月、 $p=0.008$)。既知の予後因子及び*PIK3R1*変異を含めて多変量解析を行うと、*PIK3CA*変異はPFSにおいて有意な因子であった ($p=0.01$, HR 2.15 [95%CI 1.22-3.53])。
4. さらに、2016年1月から2017年12月に当院で手術治療を受けた初発膠芽腫症例を対象に、後方視的に検証を行った。20症例中2例 (10.0%) に*PIK3CA*変異が見られ、16歳・35歳とともに若年で発症しており、野生型に比べ変異型ではPFSが有意に短く (中央値5.1 vs. 13.8か月、 $p=0.03$)、多変量解析でも有意であった。
5. 一般的に膠芽腫に対する臨床試験では、多発・播種を示す症例は除外されることが多く、本研究の知見から推察する限り、*PIK3CA*変異を有する症例が選択的に排除されている可能性がある。ホスファチジルイノシトール-3 (PI3) キナーゼ阻害薬の効果は*PIK3CA*変異を有する膠芽腫で高いことが予想されるだけに、過去に臨床試験で投与されたPI3キナーゼ阻害薬が十分な効果を示せなかった一つの理由かもしれない。

以上、本研究は膠芽腫において、*PIK3CA*変異を有する症例が若年に多く見られ、既に広範囲に進展した病型で発症することが多く、予後不良であることを、複数の患者群において示したものである。これまで未知に等しかった、膠芽腫における*PIK3CA*変異の臨床的意義について新たな知見をもたらすものであり、学位の授与に値するものと考えられる。