

審査の結果の要旨

福村 知隆

本研究は全ての中中枢神経系腫瘍の 2-3%を占め、平均生存期間が 2-4 年と極めて予後不良な疾患であるにも関わらず、未だ有効な治療法が確立されていない中枢神経系原発悪性リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma: PCNSL) のゲノム解析を行うことにより、発がんメカニズムの解明および治療標的遺伝子の同定を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 41 症例の PCNSL 腫瘍組織および同患者由来の末梢血単核球を用いて全エクソン解析を行った結果、総計 17,385 種類の体細胞変異を同定することに成功した。そのうちの 62%はアミノ酸の置換をもたらす変異（非同義変異）であり、これはアミノ酸の置換をもたらさない変異（同義変異）のおよそ 2.5 倍に相当した。いくつかの症例においては体細胞変異獲得数の増大が認められ、このような症例では DNA ポリメラーゼである *POLE* や DNA ミスマッチ修復機構関連遺伝子である *MSH2* や *PMS2* の変異を有していることが明らかとなった。
2. PCNSL の塩基置換パターン解析では C から T への置換が優位に生じていることが明らかとなった。この塩基置換パターンは体細胞超変異のメカニズムによる塩基置換パターンと類似していることから、同メカニズムによる変異の特徴を統計学的に処理する SHM indicator アルゴリズムを用いて本疾患における体細胞超変異の標的遺伝子の探索を行った。その結果、*PIMI* では全症例で、*BTG2* では 92.7%の頻度で変異を生じていることが示された。
3. 疾患にとって意義ある遺伝子を同定することができる MutSigCV アルゴリズムを用いて

PCNSLにおける発がん関連遺伝子の探索を行ったところ、*MYD88* のミスセンス変異が 75.6%の頻度で検出され、特に 265 番目のロイシンがプロリンに置換する L265P 変異が顕著に認められた。

4. 無増悪生存期間と遺伝子異常との関連における解析では、*HLA-C* の変異を有する症例が変異を有しない症例よりも有意に予後が不良となっていることが明らかとなった。また、原発性免疫不全症関連、ヌクレアーゼ活性関連、デオキシリボヌクレアーゼ活性関連遺伝子群の発現量が予後良好群で有意に増加している一方で、染色体 7q35 に位置する遺伝子群の発現量が予後不良群で有意に増加していることが明らかとなった。

5. 複数の症例で同定される同一アミノ酸置換による遺伝子変異の解析では、*GNAI2* の 271 番目のリジンが欠失する変異が 3 症例で、45 番目のグリシンがグルタミン酸に置換する変異が 2 症例で同定された。さらに、*IKBKB* の V203I 変異も 2 症例で同定され、ウエスタンブロットによる機能解析の結果、同変異が *NFKBIA* を強くリン酸化することが示された。さらに、同変異導入細胞では野生型導入細胞と比べて *NF-κB* の核内移行が著明に促進されていることが明らかとなった。これらの結果から *IKBKB(V203I)* は活性型変異であり、*NF-κB* 経路を活性化することが示された。

6. 遺伝子変異プロファイルによるクラスター解析では、PCNSL はびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫や *natural killer/T-cell lymphoma* とは独立したクラスターを形成し、PCNSL が独自の遺伝子変異プロファイルを有していることが示唆された。

以上、本論文は PCNSL の発生に *MYD88* のミスセンス変異、*PIMI* や *BTG2* の体細胞超変異が深く関与していることを示し、さらに *HLA-C* 変異や染色体 7q35 に位置する遺伝子群の発現量が本疾患患者の予後に多大な影響を及ぼしていることを示唆している。本研究はこれまで不明

瞭であった本疾患の発生メカニズムおよび予後予測マーカーを新たに提唱する重要な所見を示していると考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。