

## 審査の結果の要旨

名前 相原 功輝

本研究は成人視床神経膠腫の腫瘍発生機序を明らかにするため、臨床腫瘍検体を用いた遺伝子変異解析、メチル化解析、また予後解析を行い、下記の結果を得ている。

1. *H3F3A K27M* 変異は、その年齢分布や腫瘍悪性度において特徴が認められた。つまり、高悪性度視床神経膠腫において *H3F3A K27M* 変異は 40 歳代まで高頻度に認められた (10/11, 91%) のに対し、50 歳以上では 1 例も認めなかった (0/7, 0%)。また、低悪性度視床神経膠腫では 50 歳未満にもかかわらず、1 例も認めなかった (0/2, 0%)。
2. *H3F3A K27M* 変異を持つ高悪性度視床神経膠腫において、*TP53*, *ATRX*, *NF1* の遺伝子変異が共存する傾向にあり (*TP53*, *ATRX* : *H3F3A K27M* 変異症例 2/7, *H3F3A wild-type* 症例 0/4, *NF1* : *H3F3A K27M* 変異症例 3/7, *H3F3A wild-type* 症例 0/4)、*H3F3A wild-type* 高悪性度視床神経膠腫においては *EGFR*, *TERT* プロモーターの遺伝子変異が共存する傾向にあった (*H3F3A K27M* 変異症例 0/7, *H3F3A wild-type* 症例 2/4)。  
今回の 639 遺伝子のターゲットシーケンスでは、上記の以前より知られている遺伝子変異以外に recurrent な遺伝子変異は認められなかった。また *H3F3A K27M* 変異は global に H3K27me3 を減少させることが腫瘍化機序の一つとして考えられているが、*H3F3A wild-type* 高悪性度視床神経膠腫において H3K27 のメチル化、アセチル化などの化学修飾を調節するような遺伝子に変異を認めなかった。
3. テモゾロミドの治療効果に影響を与えることが知られている *MGMT* プロモーター領域のメチル化については、成人視床高悪性度神経膠腫全体で、メチル化されていない症例が 14 例中 11 例, 79% と、大脳半球まで含めた様々な部位での高悪性度神経膠腫での割合に比較して高く、視床高悪性度神経膠腫の予後不良原因の一つとして考えられた。また *H3F3A K27M* 変異を持つ成人視床高悪性度神経膠腫においては 9 例中 8 例, 89% と更に高かった。
4. 膠芽腫はそのメチル化プロファイルにより 6 群 (*IDH*, *K27*, *G34*, *classic*, *mesenchymal*, *PDGFRA*) に分けられることが知られている。網羅的メチル化解析では、公開されている上記 6 群の膠芽腫のデータと合わせて教師なしクラスタリングを行った結果、*H3F3A K27M* 変異を持つ成人視床高悪性度神経

膠腫では9例全例がK27に分類され均一で特徴的なメチル化パターンを示した反面、*H3F3A wild-type*成人視床高悪性度神経膠腫はK27に分類されず、GBM9はmesenchymalに、GBM12,15はclassicにというように異なったメチル化プロファイルを呈した。classic, mesenchymal, PDGFRAは大脳半球の膠芽腫のメチル化プロファイルであることから、*H3F3A wild-type*症例は大脳半球に発生する膠芽腫の特徴を有している事が示唆された。

5. 予後解析では、同じく*H3F3A K27M*変異が高頻度に認められる脳幹部神経膠腫の場合と異なり、視床高悪性度神経膠腫においては、*H3F3A K27M*変異症例と*H3F3A wild-type*症例とで予後に差は認められなかった。

以上、本論文は成人視床神経膠腫において、遺伝子変異解析から*H3F3A K27M*変異の年齢分布を明らかにした。40歳代まで高頻度に認められることが分かり、*H3F3A K27M*変異は小児にのみ認められる遺伝子変異であるという定説を覆す発見であった。網羅的遺伝子変異解析や網羅的メチル化解析の結果とも合わせると、40歳代までを中心とした*H3F3A K27M*変異を持つ腫瘍と50歳以上を中心とした*H3F3A K27M*変異を持たない腫瘍とでは腫瘍形成機序や腫瘍の性質が異なることが示唆され、成人視床神経膠腫の今後の治療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。