

## 審査の結果の要旨

氏名 瓜生 久美子

本研究は神経芽腫において、これまで知られているゲノム異常の臨床的意義や相関関係を明らかにするために、様々な臨床病期を含んだ大規模検体を用いて、ゲノム解析と病理学的手法を用いて解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 次世代シーケンスによるターゲットアンプリコンシーケンスと、SNP アレイ解析の結果から得られたゲノム異常をもとに、神経芽腫を A: *ALK* 高度増幅/変異異常群、B: その他の遺伝子変異群、C: *MYCN* 高度増幅群、D: 11q LOH 群、E: Hyperdiploidy 群、F: silent 群の6つのサブグループに分類した。グループ A、B、C、D は stage 4 の症例が多く含まれ予後不良であった。グループ E の初発時年齢は低く、乳児症例が多く含まれ、一方グループ D の年齢は高く、年長児の症例が多く含まれていた。ゲノム異常の相互排他性を検討した結果、*MYCN* 高度増幅と 1p LOH は相関、*MYCN* 高度増幅と *ALK* 高度増幅/変異は相関、*MYCN* 高度増幅と 11q LOH は排他的であることが確認された。11q LOH については 3p LOH、4p LOH、6q LOH、19q LOH と相関することが同定された。
2. グループ A (*ALK* 増幅/変異群) の解析からは、*ALK* 高度増幅/変異群は *MYCN* 高度増幅を伴う A1 群、*MYCN* 高度増幅を伴わない *ALK* 高度増幅/変異単独群の A2 群に大別され、それらの2群間での予後の差は認めなかった。しかし、A1 群は再発症例、副腎原発といった臨床学的特徴を有した。一方 A2 群は A1 群に比較して様々な染色体コピー数異常を数多く伴うことが示された。
3. 5歳以上の年長症例では、これまで知られていなかった 19p LOH、19q LOH、22q LOH といったコピー数異常が特徴的であることが示された。また多変量解析の結果から 8p LOH は 6q LOH や stage 4 と同様に予後不良因子となりうることを示唆された。
4. INSS 病期分類における stage 3、COG リスク分類における Intermediate といった中間リスク群症例における解析を行った。Stage 3 においてはグループ A、B、C は予後不良であり、コピー数異常としては 1p LOH、2p gain、4p LOH、11q LOH、*MYCN* 高度増幅を伴うと予後不良であることが示唆された。Intermediate 群においては、グループ間で予後に差はなく、1p LOH、4p LOH、11q LOH を伴うと予後不良となった。
5. 再発症例と、無再発生存例を比較した結果、副腎原発症例、stage 4 症例に再発が多いことが示された。ゲノム異常としては 1p LOH、1q gain、3p LOH、11q LOH、17q gain、*MYCN* 増幅症例が再発例に多く含まれていた。特に 11q LOH と 3p LOH の共存は多変量解析の結果から、再発リスク因子となりうることを示唆された。
6. *ALK* 免疫染色とゲノム異常を統合して解析した結果、*ALK* スコア high 群においてはグループ A が、*ALK* スコア low 群においてはグループ C が予後不良となった。また、*ALK* スコア high においては、島田分類の Unfavorable histology 症例、stage 4 症例、副腎原発症例が多

く、ゲノム異常の特徴としては 1p LOH、1q gain、2p gain、11q LOH、17qgain、*MYCN* 高度増幅、*ALK* 高度増幅/変異が多いことが示された。ALH スコア high の中には、*ALK* 高度増幅/変異を伴わないグループ B から F 症例まで多く含まれており、神経芽腫においては何らかの *ALK* 蛋白増殖機構が関与していることが推察された。

以上、本論文は大規模検体を用いたゲノム解析、および病理学的検討の結果、ゲノム異常の特性や、相互関係性、臨床学的意義を明らかにした。本研究結果は今後の神経芽腫における研究の発展に貢献し、既存の病期分類と併せることで、治療戦略を立てる上でも非常に有用であると考えられ、学位の授与に値すると考えられる。