

審査の結果の要旨

氏名 野村 昌志

本研究は過去に分子レベルの詳細な解析に関する報告がなかった小脳神経膠腫の特徴を明らかにすべく、小脳神経膠腫の臨床検体を収集し、それらから抽出した DNA, RNA を用いて、全エクソームシーケンスによる変異解析、染色体コピー数解析、RNA シーケンスによる発現解析、融合遺伝子解析、メチル化アレイによる DNA メチル化解析を施行したものであり、下記の結果を得ている。

1. 小脳神経膠腫にはクロマチン制御に関連する *H3F3A K27M* 変異、*SETD2* の機能喪失型変異が高頻度かつ相互排他的に見られた。*SETD2* 変異症例においては H3K36 トリメチル化の低下を認めた。
2. 小脳神経膠腫には p53 機能抑制をきたしうる *TP53* 変異、*PPM1D* 変異及び融合遺伝子が高頻度かつ相互排他的に見られた。本研究で同定した *PPM1D* 融合遺伝子に関しては過去に報告のない新規の機能獲得型融合遺伝子であった。
3. 大脳神経膠腫に高頻度見られる *EGFR*, *PTEN*, *RB1* などの遺伝子変異や染色体 7 番の増幅、10 番の欠失は小脳神経膠腫には低頻度であった。
4. 過去の報告により神経膠腫のメチル化プロファイルは 6 群に分かれることが示されていたが、これらの公共データと、本研究にて取得した小脳神経膠腫の DNA メチル化データを統合してクラスタリング解析を行ったところ小脳神経膠腫は“RTK I (PDGFRA)”グループ及び“K27”グループの 2 グループに集約された。
5. 発現レベルにおいて、小脳神経膠腫では *PDGFRA* 関連遺伝子群が著明に亢進していた。
6. 小脳神経膠腫とその他の部位に発生した神経膠腫の DNA メチル化データを比較すると、神経膠腫発生部位ごとに神経系分化に関連する転写因子のメチル化に差が見られ、起原細胞の違いを反映している可能性が示唆された。

以上、本論文は小脳神経膠腫に対してマルチオミックス解析を施行し、分子レベルにおいて別の部位に発生した神経膠腫と上述の点で異なっていることを明らかにした。本研究

はこれまで未知であった小脳神経膠腫の分子異常を明らかにした点において重要な研究であり学位授与に値すると考えらえる。