



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	髄膜性腫瘍の分子遺伝学的マーカーと臨床病理学的因子との相関に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	湯澤, 明夏
Description	配架番号 : 2258
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12360号
Issue Date	2016-06-30
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62553
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Sayaka_Yuzawa_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 湯 澤 明 夏

審査担当者	主査	准教授	矢 部 一 郎
	副査	教授	田 中 真 樹
	副査	教授	吉 岡 充 弘
	副査	教授	寶 金 清 博

学 位 論 文 題 名

髄膜性腫瘍の分子遺伝学的マーカーと臨床病理学的因子との相関に関する研究
(Studies of molecular and genetic markers with clinicopathological features
of meningeal tumors)

次世代シーケンサーの普及により、様々な腫瘍で責任遺伝子の同定が行われ、今年改訂予定の中枢神経系腫瘍 WHO 分類では神経膠腫で分子遺伝学的マーカーが組織型分類に取り入れられる予定である。申請者は、髄膜性腫瘍の中で鑑別が問題となる髄膜腫、髄膜発生孤在性線維性腫瘍/血管周皮腫 (SFT/HPC) の分子遺伝学的マーカーと臨床病理学的因子との関連について検討した。髄膜腫では次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析結果に基づき、髄膜腫を 3 つの genotype に分類し、腫瘍発生部位、腫瘍の大きさ、MRI 所見、組織型、予後との相関を示した。髄膜発生 SFT/HPC では RT-PCR 法で融合遺伝子を検出し、腫瘍発生部位や組織型との関連を示した。

審査にあたり、まず副査の田中教授から、髄膜腫の TRAKLS type に含まれる遺伝子変異を 1 つにまとめる妥当性について質問があり、申請者は TRAF7 と KLF4、TRAF7 と AKT1 が、それぞれ重複して変異が起きていることを指摘し、同じ経路に関与していることが考えられることから、これらは同一のカテゴリーにあることが考えられるが、SMO に関しては共通点がなく、今後の検討で再分類される可能性があるとして回答した。また、NF2 type の中でのより詳細な分類について質問があり、申請者は NF2 欠失のみの症例は NF2 欠失と変異の両方を有する症例と比べて腫瘍発生部位や悪性度、組織型の違いがあるものの、予後との相関は見られなかったことを示した。また、田中教授は近年の遺伝子解析は多施設共同で行われているのに対し、本研究が北大主体で行われ、よい結果が得られていることを評価し、今後の遺伝子解析研究の展開に関して質問があったが、申請者は北大病院のバイオバンクを起点とし、京都大学や岡山大学と提携した研究の展開が期待されることを述べた。次に副査の吉岡教授からは、髄膜腫 106 例中除外された症例、特に髄膜腫の診断に至らなかった 1 例について質問があり、申請者は診断時の標本を入手できず、全体像の評価ができなかったため除外したが、全体像を見れば髄膜腫の診断に至る可能性を

述べた。また、吉岡教授から髄膜腫の NOC type の再分類に関して質問があり、申請者は NOC type には NF2 のエピジェネティクスな変化がある症例、PIC3A の変異がある症例、それ以外の 1%未満の変異がある症例などが混在している可能性があり、今後の検討でさらに分類される可能性があるとは回答した。次に副査の實金教授より、髄膜腫で genotype と腫瘍発生部位との関連が見られる機序に関して質問があり、申請者は SMO のある種の変異を有する症例は頭蓋内正中に発生することを指摘し、それが hedgehog signaling が活性化することが原因であることが知られているが、その他の遺伝子変化と発生部位とが相関する理由は不明であり、今後の検討課題であると回答した。また、SFT/HPC の分子標的治療に関して質問があり、申請者は NAB2 の転写抑制作用が消失することにより EGR1 の標的遺伝子の発現が亢進し、その中に IGF2 やその他の増殖因子があり、これらが治療標的となる可能性があるとは回答した。最後に主査の矢部准教授からは、次世代シーケンサー解析での結果の検証方法に関して質問があり、コピー数変化に関しては FISH を用い、変異に関しては 2 つの解析系を用いていること、またいくつかの変異はサンガー法でも確認していることを述べた。また、その他の腫瘍における融合遺伝子の状況や治療への応用に関して質問があり、申請者は肺癌における EML4-ALK 融合遺伝子の存在や、軟部腫瘍では融合遺伝子の頻度が比較的高いものの、現段階では治療応用に至っているものは少ないことを回答した。また、融合遺伝子における in-frame の重要性について質問があり、申請者は過去に out-of-frame の融合遺伝子は見つかっていないこと、またフレームシフトが起こった場合、蛋白自体が全く異なるものになるため、融合遺伝子が生じても腫瘍形成には至らないと考えられることを回答した。最後に髄膜腫の genotype をより迅速に判断する方法に関して質問があり、申請者は術前の画像所見が重要であること、また術中の判定は難しいが、免疫染色や FISH での代用も今後進んでいくことが期待されると回答した。

この論文は髄膜性腫瘍の遺伝子変化と臨床所見、組織学的所見との関連性を詳細に検討しており、今後の脳腫瘍病理診断と治療の発展に寄与するものと期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。