



|                     |                                                                                                                     |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | 神経膠腫における遺伝子解析：特に成人のBRAF V600E点変異に注目して〔論文内容及び審査の要旨〕                                                                  |
| Author(s)           | 伊師, 雪友                                                                                                              |
| Description         | 配架番号：2358                                                                                                           |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                               |
| Degree Name         | 博士(医学)                                                                                                              |
| Dissertation Number | 甲第12979号                                                                                                            |
| Issue Date          | 2018-03-22                                                                                                          |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/70373">https://hdl.handle.net/2115/70373</a>                                   |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/</a> |
| Type                | doctoral thesis                                                                                                     |
| File Information    | Yukitomo_Ishi_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 伊師 雪友

|       |    |     |       |
|-------|----|-----|-------|
|       | 主査 | 教授  | 佐邊 壽孝 |
| 審査担当者 | 副査 | 准教授 | 志賀 哲  |
|       | 副査 | 教授  | 田中 伸哉 |
|       | 副査 | 教授  | 野口 昌幸 |

## 学 位 論 文 題 名

神経膠腫における遺伝子解析：特に成人の **BRAF V600E** 点変異に注目して  
(Genetic Analysis of Gliomas: Focused on **BRAF V600E** Mutation in Adults)

神経膠腫の遺伝子解析というテーマを基に、前半では若年成人の神経膠腫における遺伝子変異の分布や予後について、後半では **BRAF** 遺伝子の点変異を有する成人神経膠腫の臨床的な特徴について検討した内容であった。

審査にあたり、副査の志賀准教授からは「若年成人において小児に多い神経膠腫から成人に多い神経膠腫へ移行するという内容であるが、**BRAF** 変異を有するものは小児と成人とで生物学的に異なるのか」と質問があり、申請者は「成人の **BRAF** 変異をもつ神経膠腫の中で、低悪性度すなわち **WHO grade 1-2** のものは小児の **pilocytic astrocytoma** や **ganglioglioma** と同様の生物学的特性を有していると考えている。**WHO grade 3-4** のものは小児と異なり、**CDKN2A** などをはじめとした他の遺伝子変異を獲得することで別な生物学的特性を持っていると考えている」と回答した。副査の田中教授からは、「サンガー法によるダイレクトシーケンシングを行うにあたり、サンプル内における腫瘍と正常組織の比率は検討したのか」という質問があり、申請者は「永久標本とは別に採取した凍結検体を用いたため、病理組織を用いての腫瘍細胞の比率は検討できていない」と回答した。これに対して、「腫瘍細胞の比率が不明なサンプルが存在するのであれば、特異的な遺伝子変異が認められなかった症例の中に、実際には変異を有する症例が存在する可能性がある」と指摘があった。「**BRAF** 変異を有する **WHO grade 2** の神経膠腫は、**IDH** 変異で規定される一般的な **WHO grade 2** の症例と病理組織像は同じなのか」と質問があり、「**BRAF** 変異を有

する症例は典型的な oligodendroglioma や oligoastrocytoma の病理組織像とは異なり、病理医が診断に苦慮する症例が多い」と回答した。これに対して「BRAF 変異を有する WHO grade 1 の pilocytic astrocytoma などの病理像に見られる oligodendroglioma-like cell などを基に、grade 2 の神経膠腫と診断している可能性がある。このような症例は病理医へのフィードバックが重要と考えられる」と指摘があった。副査の野口教授からは、「論文の体裁に関し、医学雑誌において一般的でない略語の使用や症例数の記載の不備があり修正を要する部分がある」と指摘があった。「BRAF 阻害薬を用いた今後の研究の展望に関し、本薬剤は血液脳関門を通過可能なのか」と質問があり、「これまでに BRAF 阻害剤の有用性を報告している論文では細胞株を用いた in vitro の実験や皮下腫瘍モデルが用いられており、血液脳関門の透過性についてこれまで報告されていないため不明である」と回答した。また「BRAF 変異は神経膠腫だけでなく他の癌腫にも認められるが、これらは生物学的に同じなのか、それとも異なるのか」と質問があり、「神経膠腫において BRAF 変異は同じ病理診断であれば予後良好因子と考えられるが、大腸癌や肺癌では BRAF 変異はむしろ予後不良因子と報告されている。中枢神経系に生じる BRAF 変異細胞は他の癌腫とは異なるのではないかと考えている」と回答した。主査の佐邊教授からは、「中枢神経系腫瘍では RAS や CRAF の変異が認められることは少なく、なぜ BRAF の変異が多いと考えているのか」と質問があり、「渉猟しえた限りでは不明である」と回答した。これに対し、「BRAF は中枢神経系で発現が多い遺伝子であるため、BRAF 遺伝子を調節しているヒストンがオープンクロマチンとなり変異を獲得しやすくなっているのではないか。また BRAF 遺伝子のヒストン修飾を解析することは興味深いのではないか」と指摘があった。また「BRAF と TERT は完全に相互排他的なのか。同一の腫瘍で認められる可能性はないのか」と質問があり、「文献上同時に変異を持つ症例は少なく、本検討のシーケンス結果でも同一症例に認められることは考えにくい」と回答した。これに対し「腫瘍内不均一性により変異を有する細胞の割合が少なければサンガー法で検出できない可能性があり、変異型の配列に対応したプライマーを用いた定量 PCR 法などで簡便に解析できるのではないか」と指摘があった。

この論文は、神経膠腫の分子診断において、BRAF 遺伝子の変異を有するものが他と区別されるべき群であることを示した点で高く評価された。今後の神経膠腫の診断基準や標準的治療の発展に寄与することが期待される。

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。