

氏 名	柴原 一陽
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学 位 論 文 題 目	悪性神経膠腫の予後因子に関する研究
論 文 審 査 委 員	主査 教授 富永 悌二 教授 呉 繁夫 教授 青木 正志

論 文 内 容 要 旨

目的：神経膠腫は脳実質内に発生する代表的な原発性脳腫瘍である。World Health Organization の組織学的悪性度分類に従って grade I-IV に分けられる。特に、grade III と IV は悪性神経膠腫と呼ばれ、この予後予測を正確に行うことは治療方針決定の上で非常に重要である。本研究は、悪性神経膠腫に関与する予後因子を明らかにすることを目的とした。注目した因子は、近年同定された isocitrate dehydrogenase 1 と 2 (*IDH1/2*) 遺伝子変異、及び脳腫瘍幹細胞マーカーである細胞膜タンパク CD133 である。

方法：*IDH1/2* 遺伝子変異の頻度と変異に基づく予後解析を当科で治療された grade I-IV の 317 例で明らかにし、これまでの報告と比較検討した (研究 1)。続いて、grade III 115 例を *IDH1/2* 遺伝子変異に基づいて変異型及び野生型に大別し、臨床的因子である性別、年齢、術前 Karnofsky performance status、Ki67 labeling index、摘出度、そして分子学的因子である 1p19q 共欠失、7p (*EGFR*) 増幅、9p (*CDKN2A*) ホモ欠失、10q (*PTEN*) 欠失、*TP53* 遺伝子変異、*MGMT* プロモーター領域のメチル化に関して解析を行った (研究 2)。Grade IV に関しては、過去に再発型式を詳細に検討した報告はないため、脳腫瘍幹細胞マーカー CD133 に注目し、再発に関与する因子を明らかにする目的で解析を行った (研究 3)。

結果：(研究 1) 本解析対象の *IDH1/2* 遺伝子変異の頻度及び予後因子としての重要性はこれまでの報告と同等であった。(研究 2) Grade III における *IDH1/2* 遺伝子変異型は予後良好で遺伝子背景と

して 1p19q 共欠失及び *MGMT* プロモーター領域のメチル化を有する。一方、野生型は予後不良で遺伝子背景として 7p (*EGFR*) 増幅(+)を有する。変異型を対象とした層別解析では、全摘出(-)、7p (*EGFR*) 増幅(+)、*TP53* 遺伝子変異(+)は独立した予後不良因子であった。(研究 3) Grade IV の再発形式として、局所再発と播種がそれぞれ 58%と 33%に認められた。単変量解析において CD133 高発現群は早期の播種の予測因子であり、単変量及び多変量解析において CD133 低発現群は早期の局所再発の予測因子であった。

結論：悪性神経膠腫に関与する予後因子を明らかにした。Grade III における *IDH1/2* 遺伝子変異型及び野生型は、臨床的予後及び遺伝子背景が大きく異なることが示唆された。脳腫瘍幹細胞マーカーCD133 は grade IV の再発形式を予測する因子であることが示唆された。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 悪性神経膠腫の予後因子に関する研究

所属専攻・分野名 医科学専攻 ・神経外科学分野

学籍番号 氏名 柴原 一陽

悪性神経膠腫は予後不良の疾患で、全生存期間中央値は grade III で 30-70 ヶ月、grade IV に至っては 12-15 カ月である。しかしながら、実際の臨床では、WHO grade III と診断されても、長期生存する症例や grade IV の様に 1 年未満で亡くなってしまう予後不良の症例を経験する。そこで、悪性神経膠腫の予後をより正確に予測すること、また、予後に関与する因子を明らかにすることは重要な課題と考えられる。

本研究は、悪性神経膠腫である grade III 及び grade IV それぞれにおける予後因子の解明を試みた論文である。2008 年に同定された isocitrate dehydrogenase 1 と 2 (*IDH1/2*) 遺伝子変異により grade III は *IDH1/2* 変異型及び野生型に大別され、予後及び遺伝子背景が異なる 2 群であると報告された。そこで、115 例の grade III を対象とし、*IDH1/2* 変異の有無で大別し、各群において予後解析を行った。Grade IV の解析では再発形式の予測に注目した。特に、放射線化学療法に抵抗性を示すとされる脳腫瘍幹細胞が初期治療を生き抜く結果が再発であるとの仮説を立て、そのマーカーである CD133 の発現を 132 例の grade IV を対象に解析した。他の解析項目は、性別、年齢、術前 Karnofsky performance status、Ki67 labeling index、摘出度、そして分子学的因子である 1p19q 共欠失、7p (*EGFR*) 増幅、9p (*CDKN2A*) ホモ欠失、10q (*PTEN*) 欠失、*TP53* 遺伝子変異、*MGMT* プロモーター領域のメチル化である。

本研究の結果、予後良好群である grade III *IDH1/2* 変異型においては、全摘出(-)、7p (*EGFR*) 増幅(+)、*TP53* 遺伝子変異(+)が独立した予後不良因子であった。Grade IV の再発形式には、局所再発と播種をそれぞれ 58%と 33%に認め、播種も重要な再発形式であることが示唆された。CD133 高発現群は単変量解析において早期の播種の予測因子であり、一方で CD133 低発現群は単変量及び多変量解析において早期の局所再発の予測因子であった。

以上の結果から、予後不良である悪性神経膠腫の分子生物学的背景、及び予後因子の一部が明らかとなった。今後、臨床研究などの知見の蓄積と合わせて、本研究結果が悪性神経膠腫の治療法確立の一助となることが期待される。

よって、本論文は博士(医学)の学位論文として合格と認める。