

論文内容要旨

論文題目

原発性膠芽腫における *TERT* プロモーター領域遺伝子変異の臨床的・病理学的意義

指導（紹介）教授： 園田 順彦
氏 名： 菊地 善彰

【内容要旨】（1, 200字以内）

背景: 膠芽腫は成人の大脳半球に好発する極めて予後不良の原発性脳腫瘍であり、摘出術と放射線化学療法を組み合わせた集学的治療が行われるが、平均生存期間は約1年半に過ぎない。膠芽腫の発生に関与する遺伝子異常は多数報告されているが、近年、テロメラーゼ逆転写酵素遺伝子のプロモーター領域 (*TERT*_p) の点突然変異が膠芽腫の70-80%に認められることが報告され注目されている。*TERT*_p 変異は *TERT* の発現を亢進させ、テロメラーゼを活性化させることにより、腫瘍細胞の不死化をもたらすと考えられているが、治療反応性や予後との関連等の臨床的意義に関する報告はほとんどない。今回、膠芽腫患者における *TERT*_p 変異の有無と他の予後因子との関連、画像所見、分子生物学的な特徴の差異につき統合的に解析を行い、*TERT*_p 遺伝子変異の臨床的・病理学的意義について検討を行った。

対象と方法: 2009年1月1日～2019年10月31日に山形大学および東北大学医学部脳神経外科にて治療を行い、病理組織診断にて膠芽腫と診断された計153例を対象とした。*IDH1* 変異及び *H3F3A* 変異のあった6例を除外した *IDH* 野生型膠芽腫147例につき、解析を行った。*TERT*_p 変異の有無については凍結標本DNAからサンガーシークエンス法、*MGMT* プロモーター領域のメチル化の有無についてはメチル化特異的PCR法を用いてそれぞれ判定を行い、併せて臨床的予後因子（年齢、性別、KPS、腫瘍摘出度、無増悪生存期間、全生存期間）及び免疫組織学的染色（Ki67 labelling index、*CD133* 発現率、*ATRX* 変異、*p53* 変異）、遺伝子コピー数異常 (*PDGFRA*、*EGFR*、*CDKN2A*、*PTEN*、*TP53*、*CDK4*、*MDM2*、*NFKBIA*) をMLPA法で解析し、*TERT*_p 変異との関連を統合的に解析した。MRIによる画像的特徴として脳室への浸潤の有無と、再発形式を解析し、初発時から多発性であった腫瘍及び経過中に遠隔再発を来した症例は multifocal/distant phenotype と定義した。

結果: *TERT*_p 遺伝子変異を認めた症例は92例(62.6%)、野生型の症例は55例(37.4%)であった。変異型の症例は野生型に比して、無増悪生存期間(7ヵ月 vs. 10ヵ月 $p=0.015$)、全生存期間(16ヵ月 vs. 24ヵ月 $p=0.017$)いずれも予後不良であり、多変量解析にて変異型は独立した予後不良因子であった。*TERT*_p 変異型は *MGMT* 非メチル化の症例で特に予後不良であったが、*TERT*_p 野生型では *MGMT* メチル化の有無で予後に差は認めなかった。multifocal/distant phenotype は変異型に有意に多く認められ ($p=0.004$)、変異型の浸潤度の高さを反映していると考えられた。遺伝子コピー数異常に関しては、変異型は *EGFR* 増幅/増加、*CDKN2A* 欠失、*PTEN* 欠失と強く相関し、野生型は *PDGFR* 増幅/増加、*CDK4* 増加、*TP53* 欠失と強い相関がみられ、変異型と野生型とでは分子生物学的異常に明瞭な差異が認められた。

結論: 原発性膠芽腫において、*TERT*_p 変異型は multifocal/distant phenotype と強く相関し、独立した予後不良因子であった。*TERT*_p 変異型と野生型は臨床的にも分子生物学的にも明確に異なるサブタイプであり、*TERT*_p 変異の有無は膠芽腫の診断や治療において有用なマーカーになると考えられた。

学位論文審査結果報告書

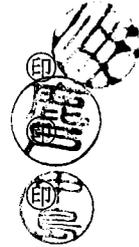
申請者氏名：菊地 善彰

論文題目：原発性膠芽腫における *TERT* プロモーター領域遺伝子変異の臨床的・病理学的意義

審査委員：主審査委員

副審査委員

副審査委員

三井 哲夫
鹿戸 将史
中島 修

審査終了日：2021年 1月 6日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

神経膠芽腫は、成人の大脑半球に好発する神経膠細胞由来の極めて悪性度の高い脳腫瘍である。現在標準治療とされている可及的摘出術と放射線照射およびテモゾロミドを投与する治療でも平均生存期間は1年半程度に過ぎず、治療開発に向け更なる病態解明が望まれている。脳腫瘍は、2016年のWHO病理分類から、これまでの組織学的病理分類に遺伝子学的特徴を加えた分類が為されてきている。神経膠芽腫については、これまでに *IDH1* の遺伝子変異の有無がその悪性度に影響があり、病理分類要素に加えられている。申請者はその他の遺伝子特徴として、テロメラーゼ逆転写酵素遺伝子のプロモーター領域(*TERTp*)の点突然変異に着目、153例と多くの膠芽腫腫瘍組織においてこの *TERTp* 変異を中心にこれを含め *IDH1*、*IDH2*、*H3F3A*、*BRAF*、*HIST1H3B*、*TP53* の変異、*PDGFR*、*EGFR*、*CDKN2A*、*PTEN*、*CDK4*、*MDM2*、*NFKB1A* の遺伝子コピー数異常、*MGMT* プロモーターのメチル化、*p53*、*ATRX* 蛋白の発現の有無を解析、疾患の表現型、罹患年齢、経過、生存率等、臨床的指標との関連性を総合的に検討した。

TERTp 変異は、これまでに他のがん種を含め C228T、C250T がホットスポットとして報告されテロメラーゼを活性化させ腫瘍細胞の増殖に寄与しているとされているが、膠芽腫におけるその変異の意義は一定の見解がなかった。申請者は *IDH1* 野生型において、*TERTp* 変異腫瘍が、*TERTp* 野生型に比し初発時からの多発病変また再燃時に遠隔の病変をきたす浸潤性の強いものの割合が高いこと、さらに *EGFR* 増幅、*CDKN2A* 欠失、*PTEN* 欠失との併存が多い事、また無増悪生存において独立した予後不良因子であることを見出した (HR 2.0, CI 1.2-3.3, $P=0.006$)。一方で *TERTp* 野生型は変異型と異なり *PDGFR* 増幅、*CDK4* 増加、*TP53* 欠失の割合が高いことを示した。これらの解析は、*TERTp* の野生型と変異型が膠芽腫において、臨床的にも分子生物学的にも異なるサブタイプであることを初めて示したものである。

これらの知見は膠芽腫の病理分類において、*TERTp* の変異の有無という要素を採用すべき可能性を提示する基礎データとなりうる重要な新知見である。一方で本論文は表の記載法、表題、本論文の構成の仕方、結果の解釈の記載等、適切でない部分もあり、審査委員は、必要な改訂を入れることを前提とした上で、本研究が学位の授与に値すると全員一致で判断した。