

論文審査の要旨(甲)

申請者領域・分野 氏名	腫瘍制御科学領域 外科病理診断学分野 小川 薫
指導教授氏名	黒瀬 顕
論文審査担当者	主 査 鬼島 宏 副 査 福田 幾夫 副 査 水上 浩哉
<p>(論文題目)</p> <p>Giant cell glioblastoma is a distinctive subtype of glioma characterized by vulnerability to DNA damage (巨細胞膠芽腫は神経膠腫のうち DNA 損傷に対する脆弱性を特徴とする特異なサブタイプである)</p>	
<p>(論文審査の要旨)</p> <p>膠芽腫は最も高頻度に見られる悪性脳腫瘍であり、その亜型に関係なく予後は不良である。GBM は通常、多形性の強い腫瘍細胞の密な増殖、壊死、および微小血管増生を示し、腫瘍の急速な増大と周囲脳組織への浸潤を特徴とするが、その形態は症例ごとに大きく異なる。巨細胞膠芽腫 (giant cell glioblastoma, GC-GBM) は、最新の WHO 分類で定義されている膠芽腫亜型の 1 つであり、核多形性を示す大型の腫瘍細胞で構成される。</p> <p>そこで申請者は、GC-GBM の特徴的な核と形態学的特徴を誘導する機序の解明に焦点を当て、小型核を有する小型腫瘍細胞のびまん性増殖を示す膠芽腫 (monotonous small glioblastoma, MS-GBM) と比較検討を行った。その結果、次の結果を得た。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. DNA 二本鎖切断マーカー γ H2AX の陽性細胞の平均率は、GC-GBM で 76% (55%-98%), MS-GBM で 15% (0.1%-71%) であり、MS-GBM と比較して GC-GBM で有意に高値であった ($P < 0.01$)。 2. 神経細胞分化に関連する転写因子である OLIG2 の平均陽性率は、GC-GBM で 7% (4%-10%), MS-GBM で 77% (55%-94%) であり、GC-GBM で有意に低値であった ($P < 0.01$)。 3. TERTp 遺伝子 (codon 228, 250) の解析では、GC-GBM の全症例が野生型であった。一方、MS-GBM の全症例が変異型であり、細胞の不死化と関連していると判断された。 <p>以上の検討より、GC-GBM には DNA 損傷に対する保護機能が備わっておらず、DNA 二本鎖切断に伴う染色体分離とそれに続く細胞質分裂の不具合が生じ、多形核または多核を有する大型細胞が出現することが解明された。さらに、OLIG2 発現の低下と、野生型 TERTp 遺伝子のために、腫瘍細胞の増殖が制限されていると考察された。</p> <p>本論文は、巨細胞膠芽腫の病理組織学的特徴に焦点をあて、腫瘍細胞の形態が DNA 損傷に対する脆弱性と密接に関連していることを証明し、DNA 損傷に対する防御機能が脳腫瘍の細胞特性を規定している機序の一端を解明した内容で、学位授与に値する。</p>	
公表雑誌等名	Brain Tumor Pathology (2019 年 10 月受理)