

## (様式6-A) A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

中島 希 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題目 *BRAF* V600E, *TERT* promoter mutations and *CDKN2A/B* homozygous deletions are frequent in epithelioid glioblastomas: a histological and molecular analysis focusing on intratumoral heterogeneity

(Epithelioid glioblastomaは*BRAF* V600E変異、*TERT* promoter変異および*CDKN2A/B*のホモ接合性欠失を高率に有する：腫瘍内不均一性に着目した病理組織学的、分子遺伝学的解析) Brain Pathology (in press)

Nozomi Nakajima, Sumihito Nobusawa, Satoshi Nakata, Mitsutoshi Nakada, Tatsuya Yamazaki, Nozomi Matsumura, Kenichi Harada, Hadzki Matsuda, Nobuaki Funata, Shoichi Nagai, Hideo Nakamura, Atsushi Sasaki, Jiro Akimoto, Junko Hirato, Hideaki Yokoo

## 論文の要旨及び判定理由

Epithelioid glioblastoma (E-GBM)は若年者に好発する高悪性度の神経膠腫で、組織学的に円形のepithelioid cellを特徴とし、分子遺伝学的には約半数の症例に*BRAF* V600E変異が認められると報告されている。E-GBMの多くは1次性に発生するが、先行病変から2次性に発生した症例や、一部により低異型度な領域を有する症例が少数報告されており、このような症例を含めたE-GBMについて臨床病理学および分子遺伝学的に検討した。対象は計14例のE-GBM症例で、先行病変の既往またはより低異型度な領域を有するものが10例であった。14例のE-GBMのうち13例(93%)で*BRAF* V600E変異を、10例(71%)で*TERT* promoter変異を、11例(79%)で*CDKN2A/B*変異を認めた。7例ではこれらの変異が同時に認められ、うち5例では低異型度領域にもこれら3つの変異を同時に認めた。低異型度領域に検出された遺伝子異常はE-GBM領域にも共通して認められ、E-GBM領域には加えていくつかの異常が認められた。*IDH1/2*変異はいずれの領域にも認めなかった。報告されているE-GBMの先行病変や共存する低異型度領域は、ほとんどが限局性腫瘍である多形黄色星細胞腫(PXA)であるが、今回10例中8例はびまん性膠腫であり、びまん性膠腫様の領域はPXA様領域と同様にE-GBMで観察されうると考えられた。これら低異型度領域にも*BRAF* V600E変異、*TERT* promoter変異、*CDKN2A/B*ホモ接合性欠失が高率にみられたが、びまん性膠腫に特徴的な*IDH1/2*変異は認めなかった。*BRAF* V600E変異、*TERT* promoter変異および*CDKN2A/B*ホモ接合性欠失の同時発生は他の脳腫瘍では報告されておらず、E-GBMに特徴的であることが示唆された。より低異型度な領域にも同変異が高率に認められ、これらの領域は異なる組織像を呈するE-GBMの腫瘍内不均一性を反映していると考えられる。

本論文はE-GBMに特徴的な遺伝子異常を明らかにし、腫瘍概念の確立の一助となると認められ、博士(医学)の学位に値するものと判定した。

平成30年8月24日

審査委員

主査	群馬大学教授（医学系研究科） 救急医学分野担任	大嶋 清宏	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 病理診断学分野担任	小山 徹也	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 脳神経内科学分野担任	池田 佳生	印

参考論文

1. Concurrent *TERT* promoter and *BRAF* V600E mutation in epithelioid glioblastoma and concomitant low - grade astrocytoma  
(Epithelioid glioblastomaと共存する低異型度星細胞腫に*TERT* promoter変異と*BRAF* V600E変異を同時に認めた1例)  
Neuropathology 37: 58-63, 2017.  
Matsumura N, Nakajima N, Yamazaki T, Nagano T, Kagoshima K, Nobusawa S, Ikota H, Yokoo H
2. 臨床医のための神経病理 Epithelioid glioblastoma  
Clinical Neuroscience 35(1): 12-13, 2017.  
中島 希、横尾 英明

（様式6，2頁目）

最終試験の結果の要旨

MLPA法の原理およびglioblastomaの組織亜型について試問し満足すべき解答を得た。

平成30年8月24日

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科） 病態病理学分野担任	横尾 英明	印
群馬大学教授（医学系研究科） 病理診断学分野担任	小山 徹也	印

試験科目

主専攻分野	病態病理学	A
副専攻分野	病理診断学	A