

授与機関名 順天堂大学

学位記番号 甲第 2786 号

The development of a custom RNA-sequencing panel for the identification of predictive and diagnostic biomarkers in glioma

神経膠腫の予後予測および診断バイオマーカー同定のためのカスタム RNA シーケンスパネルの開発

白井 由紀奈 (しらい ゆきな)

博士 (医学)

#### 論文内容の要旨

新規治療標的の検出は、がん領域において重要性を増している。東大オンコパネル(TOP)RNA パネル(TOP-RNA)は、456 の融合遺伝子の検出感度を最大化したジャンクションキャプチャー法を用いたカスタムターゲット RNA シーケンス(RNA-seq)であり、2023 年に日本で保険収載された。TOP-RNA はスプライシング異常を伴った転写産物を探索し、1,390 遺伝子の発現プロファイルについても解析可能である。神経膠腫を含めた悪性脳腫瘍は、世界保健機関 (WHO) の最新の分類基準に基づいて分子プロファイリングを行う必要があり、また予後不良であることから新たな治療標的の探索が課題である。本研究は、TOP-RNA を用いて神経膠腫を分類し、分子標的を同定することを目的としている。国立がん研究センターで 2005 年から 2017 年の間に外科的切除を受けた神経膠腫の患者 131 人から凍結検体を収集し、品質の基準を満たした 124 例について TOP-RNA を用いて分子プロファイリングおよび分子標的の探索を行った。融合遺伝子の検出と RNA 発現解析は独自のパイプラインを用いて行った。クラスター解析と gene set enrichment analysis (GSEA) により各サブタイプに特異的な遺伝子セットを同定した。チロシンキナーゼ関連の遺伝子、*MDM2*、*CDK4* についてはデジタル PCR (ddPCR) によりコピー数を評価した。55 例の膠芽腫の中で、新規の *MET* 融合遺伝子など 11 例 (20%) で融合遺伝子が検出された。7 種類のチロシンキナーゼ関連遺伝子が 15 例 (27.3%) で過剰発現していた。イソクエン酸デヒドロゲナーゼ (*IDH*) 野生型の膠芽腫と比較し、星細胞腫や乏突起神経膠腫などの *IDH* 遺伝子変異陽性腫瘍では融合遺伝子や遺伝子過剰発現は稀であった。TOP-RNA で過剰発現を認めた 34 遺伝子のうち ddPCR では 17 遺伝子 (50%) で遺伝子増幅を認めた。星細胞腫と乏突起神経膠腫について GSEA で比較すると星細胞腫では染色体 1p36 と 19q の遺伝子セットがエンリッチされており、局所的な DNA のコピー数異常を発現解析で評価できることが示された。TOP-RNA は治療標的の検出だけでなく、神経膠腫を分子学的に分類することが可能であり、各患者に最適な治療法を提供するために有用な手法である。