

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)

論文審査結果の要旨

本論文は、神経膠腫の患者検体に対してカスタムターゲット RNA シーケンス (RNA-seq) である東大オンコパネル (TOP) RNA パネル (TOP-RNA) を用いて解析を行った論文である。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。

【新規性、創造性】 TOP-RNA を実施し CTTNBP2-MET、LINC01004-MET など治療標的となり得る新規の MET 融合遺伝子を同定した。また、染色体 1p19q の共欠失など局所的な DNA コピー数異常を RNA-seq で評価できることを示した。

【方法・研究倫理】 国立がん研究センターで外科的切除された神経膠腫 131 例の凍結組織検体のうち、品質が基準を満たした 124 例について検討した。TOP-RNA を用いて RNA 発現解析、融合遺伝子の検出、クラスター解析、gene set enrichment (GSEA) を実施し、分子プロファイリングや治療標的の探索を行った。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。

【学術的意義】 神経膠腫は多くは予後が不良な難治性の悪性腫瘍であり、従来の化学療法への反応性は乏しく治療開発が望まれる分野である。本研究は、TOP-RNA で適切な分子プロファイリングが可能であること、新規の治療標的が同定可能であることを示した意義がある論文である。

【考察・今後の発展】 TOP-RNA の技術は 2023 年より本邦で保険収載された GenMineTOP がンゲノムプロファイリングシステムに引き継がれている。今後、本パネル検査で治療標的を探索することにより、今まで最善な治療を享受できなかった患者に対して臨床試験への組み入れが可能になることや新規抗癌剤の開発に活用されることが期待される。

よって、本論文は博士 (医学) の学位を授与するに値するものと判定した。