

Clinical significance of CDKN2A homozygous deletion in combination with methylated MGMT status for IDH-wildtype glioblastoma

舟越, 勇介

<https://hdl.handle.net/2324/6787489>

出版情報 : 九州大学, 2022, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : © 2021 The Authors. Cancer Medicine published by John Wiley & Sons Ltd.

(別紙様式2)

氏名	舟越 勇介
論文名	Clinical significance of <i>CDKN2A</i> homozygous deletion in combination with methylated <i>MGMT</i> status for <i>IDH</i> -wildtype glioblastoma
論文調査委員	主査 九州大学 教授 江藤 正俊 副査 九州大学 教授 小田 義直 副査 九州大学 教授 神野 尚三

論文審査の結果の要旨

近年の分子診断研究の蓄積により、glioblastoma (GBM) における様々な遺伝子マーカーの予後的意義が示されている。それらの遺伝子マーカーが予後に与える影響を明らかにするため、申請者の施設における *IDH*-wildtype GBM患者の予後を後方視的に解析した。加えて、bevacizumab (BEV) 治療の効果を評価するため、preおよびpost-BEV世代の間で全生存期間 (OS) を比較した。方法だが、2006年2月から2018年10月までに申請者らのデータベースへ登録された、18歳以上の *IDH*-wildtype GBM患者100名を対象とした。*MGMT* 遺伝子プロモーター領域のメチル化や *EGFR* 遺伝子の増幅、*CDKN2A* ホモ欠失などの遺伝学的特徴及び臨床的因子を患者のOSと共に解析した。

その結果、*MGMT* メチル化を有する患者群の予後は良好であり、*CDKN2A* ホモ欠失の有無によってOSに有意差は認めなかった (OS中央値 26.6か月および28.1か月; $p=0.5268$) が、*MGMT* 非メチル化の患者群では、*CDKN2A* ホモ欠失がOSの短縮に有意に相関していた (OS中央値 14.7か月および16.9か月; $p=0.0129$)。この差はpre-BEV世代において明確であった (OS中央値 10.1か月および15.6か月; $p=0.0351$) が、post-BEV世代では *CDKN2A* ホモ欠失患者群の予後の改善により、有意差は認めなかった (OS中央値 16.0か月および16.9か月; $p=0.1010$)。結論として、*MGMT* と *CDKN2A* の組み合わせによって、申請者らのコホートでは予後が異なる3つの患者群に分類された。日本におけるBEV承認により、*MGMT* 非メチル化かつ *CDKN2A* ホモ欠失の患者群の予後が向上した可能性が示唆された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者多数であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士 (医学) の学位に値すると認める。