

(様式4)

学位論文の内容の要旨

中田 聡 印

Sellar Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor (AT/RT): A Clinicopathologically and Genetically Distinct Variant of AT/RT.

(トルコ鞍部非定型奇形腫様ラブドイド腫瘍は臨床病理学的・遺伝学的に明確な特徴を備えた亜型である。)

雑誌名: American Journal of Surgical Pathology, 第41巻, 932頁 ~ 940頁, 2017年.

中田 聡、信澤純人、廣瀬隆則、伊藤慎治、井下尚子、伊地俊介、Vishwa J Amatya、武島幸男、杉山一彦、園田順彦、羽賀博典、平戸純子、中里洋一、横尾英明

【目的】 Atypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT)は主に3歳以下の乳幼児の後頭蓋窩に発生する悪性脳腫瘍である。ラブドイド細胞を含む多彩な組織像を示し、分子遺伝学的に*SMARCB1/INI1*遺伝子の両アレル性不活性化を特徴とする。*INI1*遺伝子変異に関し、多くの症例は一方のアレルに点突然変異やフレームシフト変異が入り、もう一方のアレルが広範囲に欠失するパターンを取る。この不活性化パターンは同様の組織像、*INI1*遺伝子変異を有しながら腎臓や軟部組織に発生するmalignant rhabdoid tumorとこのAT/RTで、異なることが知られている。

トルコ鞍部での発生はこれまでに12例が報告されているが、その全例が成人女性であり、通常の小児AT/RTと何らかの生物学的な違いがあるのではと考えられてきた。今回国内の各施設から6症例を収集し、この相違点を検討した。

【対象と方法】 トルコ鞍部AT/RTと診断された6症例を対象とし、病理組織像、*INI1*遺伝子変異のパターン、および臨床経過の検討を行った。*INI1*遺伝子変異はfluorescence *in situ* hybridization (FISH)法、sanger direct sequence法、およびmultiple ligation-dependent probe amplification (MLPA)法を用いて解析した。過去の小児AT/RTを対象とした大規模研究でのデータ (Torchia J, Cancer cell, 2016) をヒストリカルコントロールとし、*INI1*遺伝子の不活性化パターン、全生存期間の比較を行った。

【結果】 全例が成人女性 (年齢21-69歳)であった。組織学的にはラブドイド細胞を含む多彩な腫瘍細胞の高密度・びまん性の増殖像、および拡張・分岐した内腔を有するstag-horn vasculatureが共通して見られた。この血管構築は、硬膜や全身の軟部組織に発生するhemangiopericytomaで見られるものに類似していた。免疫組織化学的に全例で多系統のマーカーに陽性、INI1陰性であった。また、遺伝子解析が可能であった5例中4例で*INI1*遺伝子の両アレル性の変異が確認された。内3例ではそれぞれに2つの異なる遺伝子変異 (異なる部位の点突然変異、フレームシフト変異) が同定された (compound heterozygous mutation)。6例中5例は17ヶ月から35ヶ月で死亡、1例は37ヶ月時点で再発なく生存していた。

【考察】 ラブドイド細胞を含む多彩な組織像、*INI1*遺伝子の両アレル性不活性化があり、今回トルコ鞍部に発生した腫瘍も、小児の後頭蓋窩に発生するAT/RTと同じentityに属するものと確認できた。しかしながら今回5例中3例 (60%)で観察されたcompound heterozygous mutationは小児のAT/RTでは非常に稀 (1%以下)とされる。また、全例で観察されたstag-horn vasculatureもAT/RTの一般的な所見ではない。トルコ鞍部AT/RTは発生年齢・性別の偏りに加え、*INI1*遺伝子の不活性化機序や組織像の点においても、通常の乳幼児AT/RTとは異なる特徴的なパターンを示すことが明らかとなった。