

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

中田 聡 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目

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.)

American Journal of Surgical Pathology 41, 932-940, 2017

Satoshi Nakata, Sumihito Nobusawa, Takanori Hirose, Shinji Ito, Naoko Inoshita, Shunsuke Ichi, Vishwa J. Amaty, Yukio Takeshima, Kazuhiko Sugiyama, Yukihiro Sonoda, Hironori Haga, Junko Hirato, Yoichi Nakazato, Hideaki Yokoo

論文の要旨及び判定理由

申請者の中田 聡氏は、トルコ鞍部に発生したAtypical teratoid/rhabdoid tumor (AT/RT)を収集し、その臨床経過・病理像・分子遺伝学的背景を検討した。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。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。しかしその多くは一例報告であり、また*INI1*遺伝子変異のパターンについても厳密に検討されてはこなかった。今回の検討では、国内の各施設から6症例を収集し、シリーズとして検討することで疾患としての特徴をより明確にすることができた。

まず、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。一般的なAT/RTには見られない所見であり、下垂体由来の類洞様の血管構築を基盤としたトルコ鞍部AT/RTに特徴的な組織像である可能性がある。

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。その内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）。このcompound heterozygous mutationは小児のAT/RTでは非常に稀（1%以下）とされており、トルコ鞍部AT/RTが分子遺伝学的にも、通常のAT/RTと異なる特徴を持つ一群である可能性を示している。

これら新たに得られた知見は、トルコ鞍部AT/RTが臨床病理学的に明確な特徴を備えた亜型であることを示している。同腫瘍の病理診断、および今後の臨床研究の発展に寄与する重要な発見と認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

平成30年2月19日

審査委員

主査 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）
臨床薬理学分野担任 山本 康次郎 印

副査 群馬大学教授（医学系研究科）
遺伝子発達行動学分野担任 柳川 右千夫 印

参考論文

1. Histone H3 K27M mutations in adult cerebellar high-grade gliomas. (成人小脳高悪性度神経膠腫におけるヒストンH3 K27M遺伝子変異.)
Brain Tumor Pathology 34, 113-119, 2017
Nakata S, Nobusawa S, Yamazaki T, Osawa T, Horiguchi K, Hashiba Y, Yaoita H,
Matsumura N, Ikota H, Hirato J, Yoshimoto Y, Yokoo H.