

(様式4)

学位論文の内容の要旨

中 島 希 印

(学位論文のタイトル)

BRAF V600E, *TERT* promoter mutations and *CDKN2A/B* homozygous deletions are frequent in epithelioid glioblastomas: a histological and molecular analysis focusing on intratumoral heterogeneity

(Epithelioid glioblastomaは*BRAF* V600E変異、*TERT* promoter変異および*CDKN2A/B*のホモ接合性欠失を高率に有する：腫瘍内不均一性に着目した病理組織学的、分子遺伝学的解析)

(学位論文の要旨)

A. 背景・目的

Epithelioid glioblastoma (E-GBM) は膠芽腫の稀な亜型で、若年者に好発する高悪性度の神経膠腫である。組織学的に円形のepithelioid cellを特徴とし、比較的限局性の腫瘤を形成するが、くも膜下腔への進展や血管への浸潤傾向から髄液播種や頭蓋外転移を起こしやすく、平均生存期間は6ヶ月程度とされている。分子遺伝学的には約半数の症例に*BRAF* V600E変異が認められると報告されている。E-GBMの多くは前駆病変なしに1次性に発生するが、先行病変から2次性に発生した症例や、一部により低異型度な領域を有する症例が少数報告されており、このような症例を含めたE-GBMについて、臨床病理学および分子遺伝学的に検討した。

B. 方法

先行病変の既往あるいはより低異型度な領域を有する10例を含む、計14例のE-GBMを対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋切片上の、E-GBM領域とより低異型度の領域からそれぞれDNAを採取し、*IDH1/2*、*BRAF* V600E、*TERT* promoter、*CDKN2A/B*、*ODZ3*遺伝子について、DNA directシーケンス法、FISH法、MLPA法を用いて解析した。より低異型度な領域を有する5例ではarray CGH法による解析も行った。

C. 結果

14例のE-GBMのうち、多形黄色星細胞腫(PXA)の既往を有するものが1例、より低異型度な領域を有するものが9例であり、9例にはびまん性星細胞腫様の領域を有する6例と、退形成性星細胞腫様領域、乏突起星細胞腫様領域およびPXA様領域を有するものがそれぞれ1例ずつ含まれていた。遺伝子解析では14例のE-GBMのうち13例(93%)で*BRAF* V600E変異を、10例(71%)で*TERT* promoter変異を、11例(79%)で*CDKN2A/B*変異を認め、7例(50%)ではこれらの変異が同時に認められた。7例のうち5例では、より低異型度な領域にもこれら3つの変異を同時に認めた。*ODZ3*のヘテロ接合性の消失(LOH)は14例中2例のE-GBM領域に検出されたが、より低異型度な領域には検出されなかった。Array CGHでは、より低異型度な領域で検出されたコピー数変化(CNA)はE-GBM領域でも共通して認められ、より低異型度な領域にはないいくつかのCNAがE-GBM領域のみに認められた。*IDH1/2*変異はいずれの領域にも認めなかった。

D. 考察

PXA特に退形成性PXAは病理組織学のおよび分子遺伝学的な観点からE-GBMとの関連性が指摘されており、PXAでは*BRAF* V600E変異と*CDKN2A/B*ホモ接合性欠失が高率に認められるが、今回E-GBMでもこれらの変異を高率に有することが明らかとなった。加えてE-GBMには*TERT* promoter変異が高率に認められたが、PXAや退形成性PXAではその頻度は低いことが報告されており、*TERT* promoterの変異率は両者の明瞭な差異になると考えられた。今まで報告されてきたE-GBMの先行病変あるいは共存するより低異型度な領域はほとんどが限局性腫瘍であるPXAであったが、今回10例中8例は星細胞腫や乏突起星細胞腫といったびまん性膠腫であり、このようなびまん性膠腫様の領域はPXA様領域と同様にE-GBMで観察されうると考えられた。またこれらのより低異型度な領域にも*BRAF* V600E変異、*TERT* promoter変異、*CDKN2A/B*ホモ接合性欠失が高率にみられたが、びまん性膠腫に特徴的な*IDH1/2*変異は認めなかった。E-GBMでは*ODZ3*のLOHが高頻度に見られるという報告があるが、今回は14例中2例とその頻度は低かった。*BRAF* V600E変異、*TERT* promoter変異および*CDKN2A/B*ホモ接合性欠失の同時発生は成人のびまん性膠腫では報告されておらず、今回の症例のうち、より低異型度なびまん性膠腫を前駆病変とするE-GBMは1例もなかったことから、これらびまん性膠腫様の領域は、腫瘍内不均一性を反映したE-GBMの浸潤成分である可能性がある。

E. 結論

E-GBMは高率に*BRAF* V600E変異、*TERT* promoter変異、*CDKN2A/B*ホモ接合性欠失を有し、これらの変異は同時に認められる傾向がある。これらの遺伝子変異の組み合わせは他の脳腫瘍では報告されておらず、E-GBMに特徴的であることが示唆される。より低異型度な領域にも同変異が高率に認められ、これらの領域は異なる組織像を呈するE-GBMの腫瘍内不均一性を反映していると考ええる。