

(様式4)

学位論文の内容の要旨

(吉田 由佳) 印

(学位論文のタイトル)

CNS high-grade neuroepithelial tumor with BCOR internal tandem duplication:
a comparison with its counterparts in the kidney and soft tissue

(CNS high-grade neuroepithelial tumor with BCOR internal tandem duplicationの臨床病理学的解析)

(学位論文の要旨) 2,000字程度、A4判

A. 背景・目的

2016年に報告された大規模DNAメチル化解析により、かつて”CNS primitive neuroectodermal tumor”と施設診断されていた脳腫瘍の中から、新たな腫瘍型としてCNS high-grade neuroepithelial tumors with *BCOR* alteration (CNS HGNET-*BCOR*)が分離された。CNS HGNET-*BCOR*は*BCOR*遺伝子3'末端におけるinternal tandem duplication (*BCOR* ITD)を特徴とする。*BCOR* ITDはもともと腎明細胞肉腫(clear cell sarcomas of the kidney; CCSK)において2015年に発見された遺伝子異常であり、軟部腫瘍の一種であるEwing-like sarcomasの中にも同異常を有する一群(undifferentiated round cell sarcomas/primitive myxoid mesenchymal tumors of infancy; URCS/PMMTI)が報告された。また両者には形態学的な類似性が指摘されている。新規腫瘍であるCNS HGNET-*BCOR*について、臨床病理学および分子遺伝学的解析を行い、腎および軟部組織におけるカウンターパートとなる腫瘍との異同について検討した。

B. 方法

CNS HGNET-*BCOR*に相当すると考えられた6例を対象とした。ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いて病理組織学的検索(HE染色、免疫組織化学的染色)を行った。分子遺伝学的解析として、ホルマリン固定パラフィン包埋切片からそれぞれDNAを採取し、*BCOR* ITDについてDNA directシーケンス法を用いて解析した。またCCSK 5例、URCS/PMMTI 1例に対しても同様の解析を行った。

C. 結果

CNS HGNET-*BCOR*の発症年齢は7カ月~22歳で、6例中5例は小児例であった。1例は大脳半球、5例は小脳半球発生で、いずれも画像上境界明瞭な腫瘍として認められた。

病理組織学的には、線維性の突起を有する星芒状の腫瘍細胞が、鳥かご様の分岐を示す繊細な血管を伴って密に増殖する像が主体であり、腫瘍細胞が紡錘形を呈する領域や微小嚢胞状構築を示す領域も種々の程度に認められた。繊細なクロマチンと目立たない核小体を有する類円形~卵円形の均一な核が特徴的であった。また上衣腫様の血管周囲性偽ロゼット構造や柵状壊死が高頻度に認められた。免疫組織化学的に、腫瘍細胞はvimentinにびまん性に陽性で、GFAPやS-100蛋白、Olig2などのグリア系マーカーおよびsynaptophysinなどの神経細胞系マーカーは一部陽性であった。全例で*BCOR*の核へのびまん性陽性像が認められた。MIB-1標識率は平均して30%程度であった。

腎や軟部組織におけるカウンターパートとなる腫瘍においても同様の核所見や血管構築が認められたが、CCSKやURCS/PMMTIでは線維性の突起を有する腫瘍細胞や血管周囲性偽ロゼット構造、グリア系マーカーやsynaptophysinの陽性像は認められなかった。

Direct DNA sequencingの結果、*BCOR*遺伝子exon15におけるITDが全例で検出された。

D. 考察

CNS HGNET-BCORには線維性の突起や血管周囲性偽ロゼット構造、柵状壊死といったグリアへの分化を示唆する細胞所見や組織構築が認められた。免疫組織化学的に、GFAPやS-100蛋白などのグリア系マーカーの陽性像は部分的ではあるものの、*Olig2*がびまん性に陽性で、synaptophysinなどの神経細胞系マーカーが一部陽性であった。一方CCSKやURCS/PMMTIではこれらの所見はみられず、文献的にもそのような記述は確認できなかった。したがって、脳、腎、軟部組織における*BCOR* ITD陽性腫瘍の中で、CNS HGNET-BCORだけが神経上皮性分化を有すると考えられる。

臨床病理学的には、退形成性上衣腫や膠芽腫、髄芽腫をはじめとする胎児性腫瘍などとの鑑別が問題となりうるが、特徴的な核所見が診断の一助となると考えられる。

CNS HGNET-BCORは、『胎児性腫瘍』や『間葉系腫瘍』といった現行の脳腫瘍WHO分類のいずれのカテゴリーにも当てはまらない腫瘍であり、新しいカテゴリーが必要と考えられる。

E. 結論

CNS HGNET-BCORは既知のCCSKやURCS/PMMTIとともに*BCOR* ITD陽性腫瘍の一部をなすが、形態学的・免疫組織化学的にグリアへの分化が示唆され、他臓器に発生する*BCOR* ITD陽性肉腫とは異なる性質を有する、中枢神経特有の高悪性度神経上皮性腫瘍であることが示された。