

（様式6-A）A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

吉田 由佳 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 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)

Brain Pathology 28: 710-720, 2018

Yuka Yoshida, Sumihito Nobusawa, Satoshi Nakata, Mitsutoshi Nakada,
Yoshiki Arakawa, Yohei Mineharu, Yasuo Sugita, Takako Yoshioka, Asuka Araki,
Masahiko Okada, Akira Nishi, Tatsuya Yamazaki, Kenichi Kohashi, Yoshinao Oda,
Junko Hirato, Hideaki Yokoo

論文の要旨及び判定理由

CNS high-grade neuroepithelial tumors with *BCOR* alteration (CNS HGNET-*BCOR*)は、かつて” CNS primitive neuroectodermal tumor” と施設診断された腫瘍の中から大規模メチル化解析によって近年発見された新規腫瘍である。同腫瘍は*BCOR*遺伝子 3' 末端におけるinternal tandem duplication (*BCOR* ITD)を特徴とする。*BCOR* ITDは腎明細胞肉腫(CCSK)において発見された遺伝子異常であり、軟部腫瘍でも同異常を有する一群(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。本研究は、新規腫瘍であるCNS HGNET-*BCOR*の臨床病理学的特徴および腎や軟部組織の*BCOR* ITD陽性腫瘍との異同を明らかにすることを目的に行われた。

対象は、組織学的にCNS HGNET-*BCOR*に相当すると考えられた6例で、ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用いて形態学的・免疫組織化学的検索を行った。*BCOR* ITDの有無はDNAダイレクトシーケンシング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。

CNS HGNET-*BCOR*の発症年齢は7カ月～22歳で、多くが乳幼児であった。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瘤として認められた。組織学的に、組織構築は多彩だが、線維性の突起を有する星芒状の腫瘍細胞が繊細な血管を伴って密に増殖する像が主体であった。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。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陽性で、GFAPやS-100蛋白、Olig2、synaptophysin、neurofilament proteinは一部陽性であった。全例で*BCOR*の核への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。CCSKやURCS/PMMTIにおいても同様の核所見や血管構築が認められたが、グリアや神経細胞への分化を示唆する像は認められなかった。DNAシーケンシングの結果、*BCOR*遺伝子 exon15におけるITDが全例で検出された。

CNS HGNET-*BCOR*にはグリアへの分化を示唆する細胞所見や組織構築がみられ、グリア・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なかった。したがって、上記*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。CNS HGNET-*BCOR*は、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、新しいカテゴリーの必要性が示唆された。

本研究の成果は、病理組織学的にCNS HGNET-*BCOR*の高悪性度神経上皮性腫瘍としての特徴を明らかにし、病態解明の一助となったと認められ、博士（医学）の学位に値するものと判定した。

(平成30年12月17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） 肝胆膵外科学分野担任	調 憲	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 遺伝発達行動学分野担任	柳川 右千夫	印

参考論文

1. Gliosarcoma with primitive neuronal, chondroid, osteoid and ependymal elements.
(未熟神経や軟骨、骨、上皮への多彩な分化を示す膠肉腫の一例)
Neuropathology 38: 392-399, 2018
Yoshida Y, Ide M, Fujimaki H, Matsumura N, Nobusawa S, Ikota H, Yokoo H.
2. Ectopic thymoma in the paratracheal region of the middle mediastinum:
a rare case report and literature review.
(中縦隔傍気管領域に発生した異所性胸腺腫の一例)
BMC Research Notes 11: 256, 2018
Yajima T, Mogi A, Shimizu K, Kosaka T, Nagashima T, Ohtaki Y, Obayashi K, Nakazawa S,
Iijima M, Yoshida Y, Hirato J, Kuwano H

（様式6, 2頁目）

最終試験の結果の要旨

小児脳腫瘍の組織分類およびBCOR-ITDが原因とされる脳腫瘍以外の腫瘍型について試問し満足すべき解答を得た。

（平成30年12月17日）

試験委員

群馬大学教授（医学系研究科） 病態病理学分野担任	横尾 英明	印
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

試験科目

主専攻分野	病態病理学	A
副専攻分野	病理診断学	A