

(様式4)

## 学 位 論 文 の 内 容 の 要 旨

( 村上 千明 ) 印

(学位論文のタイトル)

Clinicopathological characteristics of high-grade astrocytoma with unusual combination of BRAF V600E, ATRX, and CDKN2A/B alternations.

(BRAF V600E, ATRX, CDKN2A/Bの遺伝子異常を有する悪性星細胞腫瘍の臨床組織学的特徴)

(学位論文の要旨)

### A. 背景・目的

アストロサイトーマはその発育様式により大きく浸潤性と限局性の2つに分けられる。浸潤性のアストロサイトーマにはdiffuse astrocytoma(WHO grade II) やanaplastic astrocytoma (WHO grade III) などがあり、これらの腫瘍は脳の白質を主座として周囲脳組織に浸潤するように増殖する。限局性アストロサイトーマにはpilocytic astrocytomaやpleomorphic xanthoastrocytoma(PXA)などがあり、これらは脳表に境界明瞭で限局性の腫瘍を形成することが多い。発育様式だけでなく、遺伝学的にも異なる特徴を持つことが分かっており、浸潤性アストロサイトーマは*IDH1/2*変異に加えて*ATRX*欠失と*TP53*変異を高い頻度で有するのに対して、限局性アストロサイトーマは*BRAF*をはじめとするMAPKpathwayの異常を示すことが多い。

今回、脳表に境界明瞭な腫瘍を形成しつつもところどころで周囲脳組織への浸潤を示すhigh-grade astrocytomaで、*BRAFV600E*変異と*ATRX*欠失のまれな遺伝子異常の組み合わせを有する腫瘍を4症例収集した。これらは組織学的にも現行の脳腫瘍分類に入れにくい腫瘍であった。我々はこれらの腫瘍の組織学のおよび遺伝学的特徴を、他の脳腫瘍との比較も踏まえて検討した。

### B. 方法

比較的境界明瞭なhigh-grade astrocytomaで、免疫組織学的に*ATRX*欠失と*BRAFV600E*変異のあった4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、*BRAFV600E*と*IDH1/2*、*TERT*についてDNA directシーケンス法を用いて解析した。また、Multiple ligation-dependent probe amplification(MLPA)法を用いて*CDKN2A/B*のコピー数異常を検索した。

### C. 結果

4例のhigh-grade astrocytomaの発症年齢は3~46歳で、いずれも画像上は大脳半球に発生する境界明瞭な腫瘍として認められた。

病理組織学的には、限局性の増殖を示しつつも部分的に周囲脳実質に浸潤する腫瘍組織であり、腫瘍内では類円形～卵円形の腫大核と淡好酸性～好酸性の細胞質を持つ紡錘形細胞が束状に配列して錯綜しながら増殖する像が主体であった。その中に、類上皮細胞様細胞や奇怪な大型の核を持つ腫瘍細胞が種々の程度に出現していた。しかしxanthomatous cellsや変性構造物は目立たなかった。核分裂像がしばしば認められ、症例によっては壊死や微小血管増殖像が観察された。

免疫組織化学的に、腫瘍細胞はGFAPがまだら状に陽性であり、Olig2やS-100蛋白はびまん性に陽性であった。全例でATRXの核内染色性が消失しており、*BRAFV600E*が陽性であった。MIB-1標識率は6.1～20.1%であった。

Direct DNA sequencingの結果、全症例で*BRAFV600E*変異が確認され、*TERT*や*IDH1/2*の変異は認めなかった。

#### D. 考察

*ATRX*と*BRAFV600E*、*CDKN2A/B*の遺伝子異常を同時にもつ腫瘍は珍しく、3つの遺伝子を検索している過去の論文では、681症例のWHO grade I～IVのgliomaのうち1例のみであった。*ATRX*欠失と*BRAFV600E*を同時に持つ腫瘍は5例認められたが、いずれも頻度の低い遺伝子変異の組み合わせであることがわかる。

*BRAFV600E*と*CDKN2A/B*共欠失の組み合わせはPXAやanaplastic PXA (A-PXA)でよく見られ、さらに*TERT*プロモーター変異を加えた組み合わせはepithelioid glioblastomaとA-PXAで多く認められる。我々の腫瘍では*TERT*の代わりに*ATRX*の遺伝子異常が見られた。*TERT*と*ATRX*はいずれもテロメア延長に関与する遺伝子である点は興味深い。

我々の腫瘍を構成する腫瘍細胞はA-PXAと類似点が見られたが、変性構造物やxanthomatous cells、腫瘍細胞を取り囲む好銀線維の増加など典型的なPXAの所見が乏しいことからA-PXAの診断には至らなかった。A-PXAが時折glioblastomaとの鑑別が問題となるのと同様に、我々の症例もまた増殖力が高く部分的に軽度の浸潤を示す腫瘍であることから組織学的にglioblastomaが鑑別に挙がる。しかしながら典型的なglioblastomaで見られるような高い浸潤能力は認めず、比較的良好な予後が得られていることから、臨床的にglioblastomaと鑑別する意義があると考えられる。

#### E. 結論

*ATRX*、*BRAFV600E*、*CDKN2A/B*の遺伝子異常を同時に持つまれな腫瘍を4例報告した。これらはいずれも高い増殖能を示すグリア系の腫瘍であることからglioblastomaが鑑別に挙がるが、その予後は比較的良好に経過しており、glioblastomaとは臨床的に区別すべき腫瘍であると考えられる。*ATRX*欠失と*BRAFV600E*変異は免疫染色でも簡便に特定することができるため、これが診断の補助となりうる。この腫瘍がPXAのような他の腫瘍群の一部であるのか、それとも一つの独立した腫瘍群であるのかについては、症例の蓄積が必要であり、メチレーション解析などの追加検索をする価値があると考えられる。