

（様式6-A） A. 雑誌発表論文による学位申請の場合

村上 千明 氏から学位申請のため提出された論文の審査要旨

題 目 Clinicopathological characteristics of circumscribed high-grade astrocytomas with an unusual combination of *BRAFV600E*, *ATRX*, and *CDKN2A/B* alternations.

（*BRAFV600E*, *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）

Brain Tumor Pathology (in press)

著者名 Chiaki Murakami, Yuka Yoshida, Tatsuya Yamazaki, Ayako Yamazaki, Satoshi Nakata, Yohei Hokama, Shogo Ishiuchi, Jiro Akimoto, Yukiko Shishido-Hara, Yohei Yoshimoto, Nozomi Matsumura, Sumihito Nobusawa, Hayato Ikota, Hideaki Yokoo

論文の要旨及び判定理由

筆者らは、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、これらの腫瘍の組織学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。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。

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。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た。*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。これらの腫瘍はさらなる症例の蓄積と検索を行う価値のある腫瘍群であることが認められ、博士(医学)の学位に値するものと判定した。（平成31年4月26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） 脳神経再生医学分野	平井 宏和	印
副査	群馬大学教授（医学系研究科） 生化学分野	南嶋 洋司	印

参考論文

1. Anaplastic ganglioglioma with epithelioid cell components.
(類上皮細胞の出現を伴う退形成性神経節膠腫の一例)
Neuropathology 38(5): 498-502, 2018
Murakami C, Yamazaki T, Shintoku R, Aihara M, Yoshimoto Y, Matsumura N,
Nobusawa S, Ikota H, Hirato J, Yokoo H.

（様式6, 2頁目）

最終試験の結果の要旨

アストロサイトーマの組織分類および遺伝子異常の関連性について、およびEpithelioid glioblastomaとCircumscribed high-grade astrocytomaとの予後の違いをもたらす組織学的な原因について試問し満足すべき解答を得た。

（平成31年4月26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