

# 脳腫瘍の病理と分子遺伝学的解析

松村 望<sup>1</sup>

1 群馬県前橋市昭和町 3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科病態病理学

## 文献情報

### 投稿履歴：

受付 令和元年10月31日

採択 令和元年12月5日

### 論文別刷請求先：

松村 望

〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22

群馬大学大学院医学系研究科病態病理学

電話：027-220-7971

E-mail: nozomim@gunma-u.ac.jp



## はじめに

脳腫瘍の病理診断は WHO 中枢神経系腫瘍分類に基づいて行われる。WHO 分類では 1979 年に初版が刊行されて以来、細胞形態と細胞分化に基づく組織発生的分類が行われてきたが、近年、脳腫瘍の分野において遺伝学的解析が飛躍的に進んだ結果、2016 年の WHO 分類改訂では、従来の組織発生的分類から形態学的、遺伝学的な 2 つの観点から腫瘍を分類する組織・遺伝学的分類へと大きく移行した。このような背景から、今後の脳腫瘍の病理診断において遺伝学的検索が必須となってくることは明らかであり、また脳腫瘍分野において分子遺伝学的知見を深めることがさらに重要となってくると考えられる。今回は WHO 分類改訂後に我々が明らかにしてきた新しい知見の一部を紹介する。

## 類上皮膠芽腫

類上皮膠芽腫 (epithelioid glioblastoma, E-GBM) は若年成人の脳半球に発生する稀な高悪性度脳腫瘍であり、2016 年の WHO 分類改訂時に新たに設けられた組織型である。E-GBM は明瞭な核小体を伴う大型の異型核と、突起を欠く豊富な好酸性細胞質を有する epithelioid cell がびまん性にシート状増殖する特徴的な組織学的所見を呈する。また髄液播種や全身転移を起こしやすく通常の膠芽腫と比

較してもさらに予後不良とされている。これまでの報告で E-GBM の約半数に *BRAF* V600E 変異が指摘されているが、症例数が少なく、その遺伝学的背景は不明瞭な部分も多い。我々は、E-GBM の 1 例において *BRAF* V600E 変異と *TERT* promoter 変異という稀な組み合わせの変異を見出した<sup>1</sup> ことを契機に、14 例の E-GBM 症例に対して網羅的に遺伝学的解析を行った。その結果、*BRAF* V600E 変異、*TERT* promoter 変異、*CDKN2A/B* の両アリル性欠失がいずれも高頻度に生じていることを証明し、さらにこれら 3 つの遺伝子変異を有する E-GBM が検討症例の半数に認められることを見出した。通常の膠芽腫と E-GBM の臨床病理学的差異に加え、これら 3 つの遺伝子変異の組み合わせが通常の膠芽腫を含め他の脳腫瘍にほとんど認められないという事実から、E-GBM が従来の脳腫瘍組織型とは異なる新しい疾患概念であり、*BRAF* V600E 変異、*TERT* promoter 変異、*CDKN2A/B* の両アリル性欠失という特徴的な分子遺伝学的背景を持つ腫瘍であることを明らかにした。<sup>2</sup>

## 胚芽異形成性神経上皮性腫瘍

胚芽異形成性神経上皮性腫瘍 (dysembryoplastic neuroepithelial tumor, DNT) は小児から若年成人の脳半球に発生するてんかん原性腫瘍である。病理組織学的には oligodendrocyte-like cell (OLC) と floating neuron からなる、specific glioneuronal element (SGNE) と呼ばれる肺胞状ある

いは柱状構築を示す多結節性病変を特徴とする。これまで DNT の約 30% に *BRAF* V600E 変異が指摘されてきたが、近年、その 40~50% 程度に *FGFR1* 遺伝子のチロシンキナーゼドメインにおける internal tandem duplication (*FGFR1*-ITD) が見られると報告されている。<sup>3-5</sup> しかし、微小な 1 コピーの遺伝子重複のため、これまで *FGFR1*-ITD の検索には主に whole-genome sequence (WGS) 法が用いられていた。そこで我々は、この異常が MLPA 法を用いることで WGS 法より効率よく検出できることを証明するために、22 例の DNT に対してパラフィン包埋組織から DNA を抽出し、MLPA 法を用いて遺伝学的解析を行った。その結果、検索症例の 59% に *FGFR1*-ITD を見出し、この遺伝子異常が MLPA 法を用いることでより効率的に検出できることを明らかにした。<sup>6</sup> さらに DNA シーケンスを行ったところ、検索症例の 23% に hot spot mutation を見出した。以上の結果から *FGFR1* 遺伝子変異が DNT において高頻度に生じていることを明らかにし、なかでも *FGFR1*-ITD が DNT において重要な変異の一つであることを証明した。<sup>6</sup>

## おわりに

今後も脳腫瘍病理分野において、遺伝学的知見はますます増えていくと考えられる。一方で、病理診断に遺伝子情報が必要不可欠になったにも関わらず、遺伝学的解析を全医療施設で等しく行うことは難しく、結果として脳腫瘍の病理診断が行える施設に限られる、あるいは組織学的診断に留まるなど、施設間で診断の精度、診断可能な範囲に差が出てくるのが容易に想像される。さらに脳腫瘍には未だ分類困難な腫瘍も多く存在しており、脳腫瘍病理分野にはまだ多くの解決されるべき課題が残されている。今後も組織形態学のみならず遺伝学的分野にも目を向け、基礎病理、臨床病理のいずれの発展にも貢献できるよう取り組んでいきたい。

## 謝辞

2019 年度北関東医学会奨励賞を頂くにあたり、北関東医学会役員の先生方、ご推薦頂きました平戸純子先生、ご指導いただきました群馬大学大学院医学系研究科病態病理学 横尾英明教授ならびに教室員の方々に深く感謝申し上げます。

## 引用文献

1. Matsumura N, Nakajima N, Yamazaki T, et al. Concurrent TERT promoter and BRAF V600E mutation in epithelioid glioblastoma and concomitant low-grade astrocytoma. *Neuropathology* 2017; 37: 58-63.
2. Nakajima N, Nobusawa S, Matsumura N, et al. BRAF V600E, TERT promoter mutations and CDKN2A/B homozygous deletions are frequent in epithelioid glioblastomas: a histological and molecular analysis focusing on intratumoral heterogeneity. *Brain Pathol* 2018; 28: 663-673.
3. Rivera B, Gayden T, Carrot-Zhang J, et al. Germline and somatic FGFR1 abnormalities in dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *Acta Neuropathol* 2016; 131: 847-863.
4. Qaddoumi I, Orisme W, Wen J, et al. Genetic alterations in uncommon low-grade neuroepithelial tumors: BRAF, FGFR1, and MYB mutations occur at high frequency and align with morphology. *Acta Neuropathol* 2016; 131: 833-845.
5. Fina F, Baretts D, Colin C, et al. Droplet digital PCR is a powerful technique to demonstrate frequent FGFR1 duplication in dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *Oncotarget* 2017; 8: 2104-2113.
6. Matsumura N, Nobusawa S, Ito J, et al. Multiplex ligation-dependent probe amplification analysis is useful for detecting a copy number gain of the FGFR1 tyrosine kinase domain in dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *J Neurooncol* 2019; 143: 27-33.