

限局型の病巣を形成する IDH 野生型びまん性星細胞腫の 分子生物学的特徴の発見！

名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学（齋藤竜太教授）の本村和也（もとむらかずや）准教授と木部祐士（きべゆうじ）大学院生（筆頭著者）の研究グループは、稀な腫瘍である画像上限局型^{※1}の病巣を形成する IDH^{※2}野生型組織学的びまん性星細胞腫の臨床的および分子生物学的特徴について報告しました。

IDH 野生型の神経膠腫は組織学的に低悪性度腫瘍（びまん性星細胞腫）の所見であっても膠芽腫と同様に IDH 変異型のびまん性星細胞腫と比較して予後不良とされています。このような IDH 野生型びまん性星細胞腫は脳の広範囲に浸潤するタイプが多く、限局型の病巣を形成することは稀であり、そのような腫瘍の臨床的経過・分子生物学的特徴は明らかになっていません。

本研究では画像上限局型の病巣を形成した IDH 野生型組織学的びまん性神経膠腫 5 例の臨床経過・分子生物学的特徴をまとめて報告しました。症例は全て女性で、平均発症年齢は 55.4 歳、発生部位は前頭葉 2 例、島回 3 例でした。初回手術の病理組織学的診断は全てびまん性星細胞腫（grade II）でした。後療法は行わず経過観察をしたところ、わずかに平均 12.4 カ月（5.8-28.7 カ月）で再発を認めました。再発時の病理は 4 例が膠芽腫（grade IV）で 1 例が膠肉腫（grade IV）で、全例摘出腔内に限局した造影病変での再発でした。全例再摘出術を施行し、放射線化学療法（Stupp regimen）を施行しました。初回手術検体の遺伝子解析を行い、5 例全例 *IDH1,2* が野生型であることが確認されました。そのうち 4 例で膠芽腫に特徴的な *TERT* プロモーター^{※3}の変異を認めました。残りの 1 例で *CDKN2A* homozygous deletion^{※4}を認め、再発までの期間は 5.8 カ月と最も短期間でした。これらのことから、限局した病変で病理所見上の特徴は低悪性度神経膠腫と酷似していても、IDH 野生型びまん性星細胞腫は非常に予後不良であり、分子生物学的解析による診断が重要であると考えられます。

本研究成果は 2023 年 1 月 16 日付（日本時間 2023 年 1 月 16 日 19 時）『Scientific Reports』オンライン版に掲載されました。

ポイント

- IDH 野生型びまん性星細胞腫は IDH 変異型びまん性星細胞腫と比較して予後不良とされていますが、その希少性のため詳細な病態・予後は明らかになっていません。
- IDH 野生型びまん性星細胞腫は脳の広範囲に浸潤するタイプが多いとされていますが、今回 5 例の限局型の病巣を形成した IDH 野生型びまん性星細胞腫について臨床的特徴、分子生物学的特徴を報告しました。
- 限局型の IDH 野生型びまん性星細胞腫は全摘出後も最短で約 6 ヶ月後に膠芽腫として再発し、予後不良でした。
- いずれの症例も画像所見・病理組織学的所見は低悪性度星細胞腫と酷似していますが、5 例中 4 例は分子生物学的な膠芽腫の特徴を有しており、分子生物学的解析による診断が重要と考えられました。

1. 背景

WHO(世界保健機関)脳腫瘍分類が2021年に改訂され、膠芽腫の分子生物学的特徴を有するIDH野生型星細胞腫は、組織学的に低悪性度腫瘍の所見でも膠芽腫(Glioblastoma, IDH wild-type)と診断することとなりました。しかしながら、膠芽腫と同様の不良な経過を呈するのはIDH野生型の退形成性星細胞腫が多く、より低悪性度の組織学的特徴をもつIDH野生型びまん性星細胞腫についても膠芽腫と同様の予後かどうかは意見が分かれるところです。

IDH野生型びまん性星細胞腫は脳の広範囲に浸潤するタイプが多いとされていますが、今回5例の限局型の病巣を形成したIDH野生型びまん性星細胞腫を対象に研究を行いました。限局型の病変は特に低悪性度の神経膠腫に多く、全摘出によって長期の予後が得られる可能性が期待できます。これら5例の臨床経過、画像所見、病理組織学的所見、分子生物学的特徴を詳細に検討し報告しました。

2. 研究成果

症例は全て女性で、平均発症年齢は55.4歳、発生部位は前頭葉2例、島回3例でした。いずれの症例も造影効果に乏しい単発病変で、周囲の脳組織との境界が明瞭な限局型の病巣を形成していました(図1)。

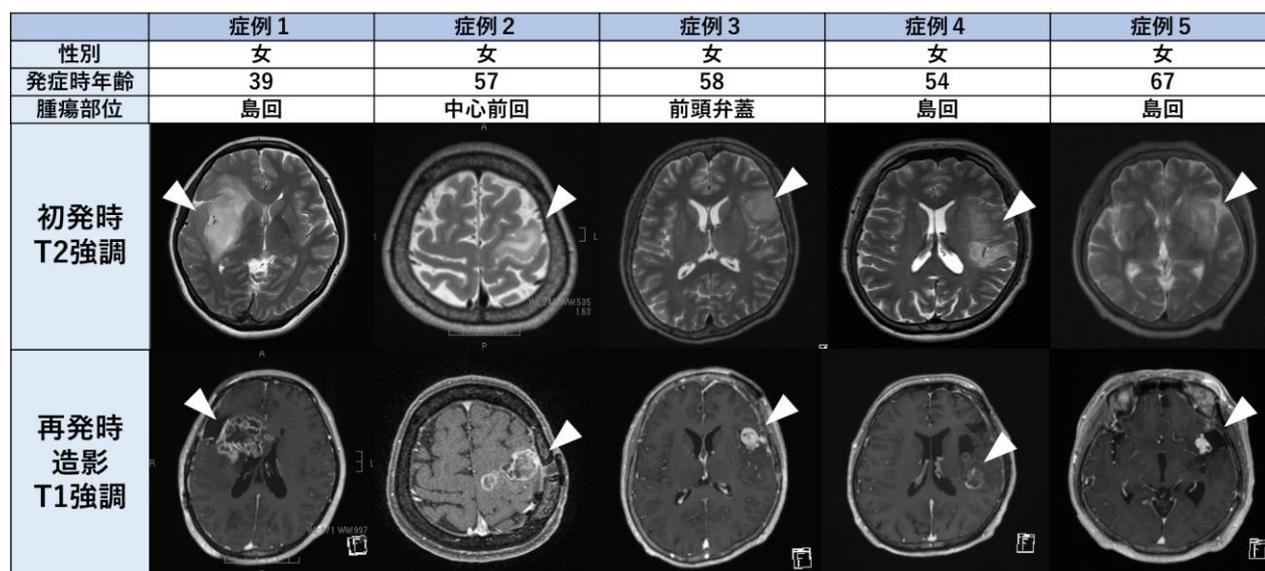


図1：初発時・再発時画像所見

全例手術を施行し3例で肉眼的全摘出、2例で部分摘出が得られました。病理組織学的には異型に乏しいグリア細胞が増生し、膠芽腫の特徴である壊死や微小血管増殖、核分裂像は認められず、全例びまん性星細胞腫(Grade II)と診断されました(図2)。後療法は行わず経過観察をしたところわずか平均12.4カ月(5.8-28.7カ月)で、摘出腔内に限局した造影病変の再発を認めました。再発時の病理組織学的診断は4例が膠芽腫(grade IV)で1例が膠肉腫(gliosarcoma, grade IV)でした(図2)。

| | 症例 1 | 症例 2 | 症例 3 | 症例 4 | 症例 5 |
|-------------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 初発時 HE染色 | | | | | |
| 組織診断 | びまん性星細胞腫 | びまん性星細胞腫 | びまん性星細胞腫 | びまん性星細胞腫 | びまん性星細胞腫 |
| 再発時 HE染色 | | | | | |
| 組織診断 | 膠芽腫 | 膠芽腫 | 膠芽腫 | 膠芽腫 | 膠肉腫 |

図 2：初発時・再発時病理組織像（Hematoxylin-Eosin 染色: HE）

全例で再摘出術後にテモゾロミドと放射線を併用した補助療法を施行しました。初回手術検体の遺伝子解析を行い、全例で *IDH1,2* が野生型であることが確認されました。4 例で膠芽腫に特徴的な *TERT* プロモーターの変異を認めました。1 例で *CDKN2A* homozygous deletion を認め、この症例は全摘出後にも関わらず再発までの期間が 5.8 カ月と最も短期間でした（表 1）。

| | 症例 1 | | 症例 2 | | 症例 3 | | 症例 4 | | 症例 5 | | |
|--------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|-------|---------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| | 初発 | 再発 | 初発 | 再発 | 初発 | 再発 | 初発 | 再発 | 初発 | 再発 | |
| 遺伝子変異 | <i>IDH1</i> | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | <i>IDH2</i> | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | <i>H3F3A</i> | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | <i>HIST1H3B</i> | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| | <i>BRAF</i> | - | - | - | - | - | - | - | - | - | |
| コピー数異常 | <i>TERT</i> _p | C250T | C250T | C250T | C250T | C228T | C228T | - | - | C228T | C228T |
| | 1p/19q | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | <i>EGFR</i> | - | - | - | amplification | - | - | - | - | - | - |
| | <i>CDKN2A/B</i> | - | - | - | - | homozygous deletion | homozygous deletion | - | heterozygous deletion | - | - |
| | <i>PTEN</i> | - | - | - | - | - | - | - | - | - | heterozygous deletion |
| | <i>p53</i> | heterozygous deletion | heterozygous deletion | - | - | heterozygous deletion | - |
| | +7/-10 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |

mutation (green), amplification (red), Homozygous deletion (dark blue), Heterozygous deletion (light blue)

表 1：初発時・再発時遺伝子解析結果

これらのことから、限局した病変で病理組織学的特徴は低悪性度神経膠腫と酷似していても、*IDH* 野生型びまん性星細胞腫は非常に予後不良であり、分子生物学的解析による診断が重要であると考えられます。

3. 今後の展開

今回、IDH 野生型びまん性星細胞腫では、限局型の病巣を全摘出しても、不良な経過をたどることを報告しました。これまで IDH 野生型びまん性星細胞腫は、IDH 変異型びまん性星細胞腫と同様に、摘出後は経過観察を行う方針が一般的でしたが、こういった腫瘍に術後早期からの放射線化学療法を追加することによって予後が改善するかどうかの検討が待たれます。

4. 用語説明

※1 限局型：腫瘍が画像の上でびまん性に脳内を浸潤しているのではなく、腫瘍境界が明瞭で局所にとどまっていること。

※2 IDH：イソクエン酸デヒドロゲナーゼ (isocitrate dehydrogenase) の略でクエン酸回路の第3段階でイソクエン酸を α -ケトグルタル酸に変換する酵素です。低悪性度の神経膠腫では IDH 変異が頻繁に認められ、WHO2021 分類では成人神経膠腫を IDH 変異型腫瘍と IDH 野生型腫瘍に分類することになりました。

※3 *TERT* プロモーター：TERT はテロメア伸長に関わるテロメラーゼ逆転写酵素 (Telomerase reverse transcriptase) で、膠芽腫の分子生物学的特徴の一つにこの遺伝子のプロモーター領域の変異が知られています。

※4 *CDKN2A/B* homozygous deletion：細胞周期の制御に関わる *CDKN2A/B* はがん抑制遺伝子として知られていますが、低悪性度神経膠腫や膠芽腫でこの遺伝子のホモ接合性欠失がしばしば認められ、予後不良因子とされています。

5. 発表雑誌

掲雑誌名：Scientific Reports

論文タイトル：Imaging features of localized IDH wild-type histologically diffuse astrocytomas: a single-institution case series

著者・所属：

木部祐士、本村和也、大岡史治、青木恒介、清水浩之、山口純矢、西川知秀、齋藤竜太
名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科学

DOI：10.1038/s41598-022-25928-2

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Sci_230116en.pdf