

はじめに

脳腫瘍は神経・脳の細胞や、その支持組織から発生する原発性脳腫瘍と、他臓器で発生した腫瘍が脳に転移する転移性脳腫瘍の2つに分けられる。原発性脳腫瘍は頭蓋外転移などが一般的ではないため、他臓器の腫瘍で使われるTMN分類は用いずに、World Health Organization (WHO) 分類に基づいた悪性度(グレード)がI-IVまでに分類されている。原発性脳腫瘍は、良性と悪性の腫瘍に分類される。良性腫瘍はほとんどの場合、グレードIであり手術ですべて摘出できれば再発は稀である。一方グレードがIIからIVのものは悪性の腫瘍であり、腫瘍が浸潤性(水が染み込むよう)に広がるため、手術だけで完治することは難しく、放射線治療や化学療法も合わせて行うことが多い。これらの腫瘍の中で最も高頻度に見られるのが、神経膠腫である。従来、これらの腫瘍は病理形態学的に診断されてきたが、同一の標本を観察した複数の病理医の間で診断が一致しないことがあり、以前から問題視されていた。そうした中、次世代シーケンサー普及を契機として、神経膠腫の分子機構が次々に明らかとなってきた。

その結果、2016年に第4版の改訂版が出版された中枢神経腫瘍のWHO分類では、一部の腫瘍において病理診断だけでなく、分子診断が大いに取り入れられた[1]。

びまん性低悪性度神経膠腫の分子機構

成人脳に発生する、びまん性な広がりをもつ神経膠腫はびまん性神経膠腫と言われ、星状細胞系腫瘍と乏突起細胞系腫瘍が含まれる。びまん性神経膠腫はWHO分類にてグレードがIIからIVに分けられ、グレードIVを膠芽腫(glioblastoma)と呼ぶ。その他のIIまたはIIIのびまん性神経膠腫は、膠芽腫と比べ悪性度が低いため、びまん性低悪性度神経膠腫(diffuse lower-grade glioma)と呼ばれることが多い。びまん性低悪性度神経膠腫の星状細胞系腫瘍では*TP53* 遺伝子の変異が、乏突起細胞系腫瘍では染色体1p19q共欠失が遺伝学的特徴と以前から言われていた。2009年頃から*IDH1*もしくは*IDH2*(以後、*IDH*) 遺伝子の点突然変異はその他の神経膠腫では非常に稀である一方、びまん性低悪性度神経膠腫においては80%以上で認められることが報告された[4]。多くの腫瘍検体を用いた、網羅的な遺伝子異常検索が行われた結果、びまん性低悪性度神経膠腫では*IDH*の変異を持つ腫瘍は、ほぼ例外なく1p19q共欠失か*TP53*変異のいずれかを持つことがわかってきた[3]。このことから星状細胞系腫瘍と乏突起神経系腫瘍は形態的病態的に大きく異なるが、実際には*IDH* 遺伝子変異を持つ前駆細胞が、*TP53* 遺伝子変異もしくは1p19q共欠失いずれかを獲得することで、それぞれの腫瘍系に分化していったと考えられるようになった。それだけでなく、*IDH*と1p19q共欠失の有無によって、発症年齢、生存期間、好発する遺伝子異常、遺伝子発現、DNAのメチル化などが明瞭に異なっていることもわかり[3]、2016年に改定されたWHO分類では*IDH*変異と1p19q共欠損を持つもの(グレードIIはOligodendroglioma, *IDH*-mutant and 1p19q-codel、グレードIIIはAnaplastic oligodendroglioma, *IDH*-mutant and 1p19q-codel、以後Oligodendroglioma *IDH*-mut/1p19q-codelと記載)、*IDH*変異を持ち1p19q共欠損を持たないもの(グレードIIはDiffuse astrocytoma, *IDH*-mutant、グレードIIIはAnaplastic astrocytoma, *IDH*-mutant、以後Astrocytoma *IDH*-mutと記載)、*IDH*野生型腫瘍を別の腫瘍として分類している[1]。

Oligodendroglioma *IDH*-mut/1p19q-codelでは*TERT*プロモーター、*CIC*、*FUBP1*、*NOTCH*シグナル伝達経路の構成タンパク質、SWI/SNF複合体、ヒストンメチル化酵素などをコードする遺伝子に高頻度に変異が認められた。Astrocytoma *IDH*-mutでは*ATRX*遺伝子変異が高頻度で認められ、*IDH*野生型びまん性低悪性度神経膠腫では受容体型チロシンキナーゼをはじめとするRTK-PI3K-mTORシグナル伝達経路の構成タンパク質をコードする遺伝子に変異が認められる他に、膠芽腫で高頻度に認められる染色体7pの増殖や10qの欠失などが多く認められた(図1)[3]。

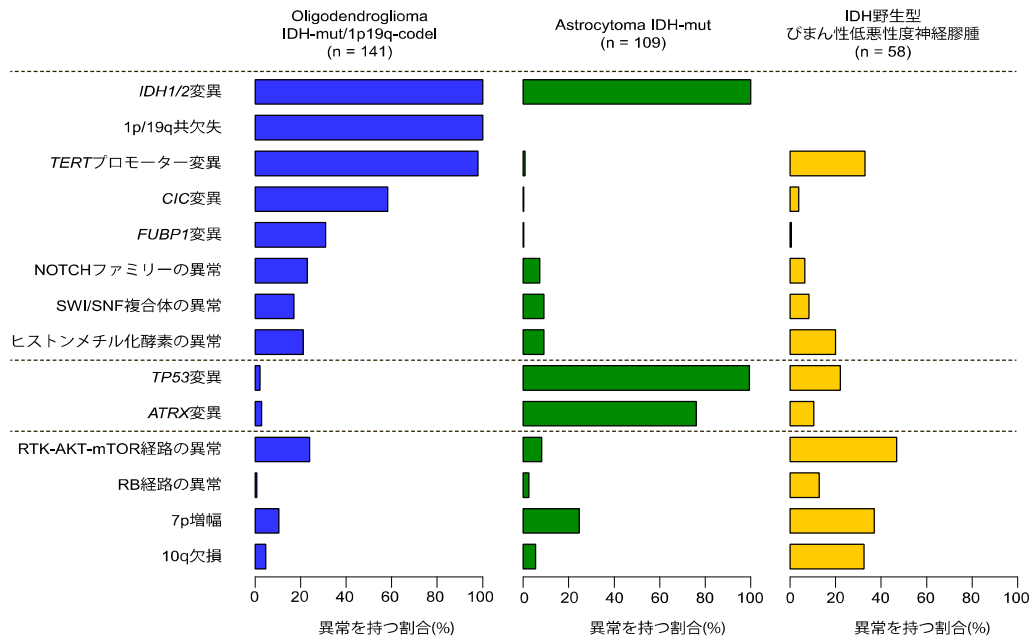


図1 びまん性低悪性度神経膠腫サブタイプ毎の遺伝子異常の頻度

IDH 遺伝子異常

IDH 変異は、びまん性低悪性度神経膠腫だけでなく、急性骨髄性白血病、軟骨肉腫など多くの悪性腫瘍に認められる遺伝子変異である。IDH1 は細胞質内に存在し、IDH2 はミトコンドリア内に存在するがどちらの酵素もイソクエン酸を α -ケトグルタル酸 (α -KG) に変換する過程で働く酵素である。変異型 IDH1、IDH2 は α -KG をさらに 2-ヒドロキシグルタル酸 (2-HG) へと変換し、腫瘍細胞内では 2-HG の異常集積が生じる。2-HG はヒストン脱メチル化酵素に α -KG が結合することを阻害し、その酵素活性を阻害するためヒストンの脱メチル化が抑制される。また、TET1、TET2 は DNA の 5-メチルシトシンを脱メチル化する酵素を形成するが、2-HG は TET1、TET2 の活性を阻害するため DNA の脱メチル化も抑制されることになる。

そのため腫瘍細胞内の DNA とヒストンは高度にメチル化されることになり、IDH 変異型脳腫瘍では CpG アイランドの高頻度メチル化が生じることで、腫瘍形成に寄与していると考えられる (図2) [2]。

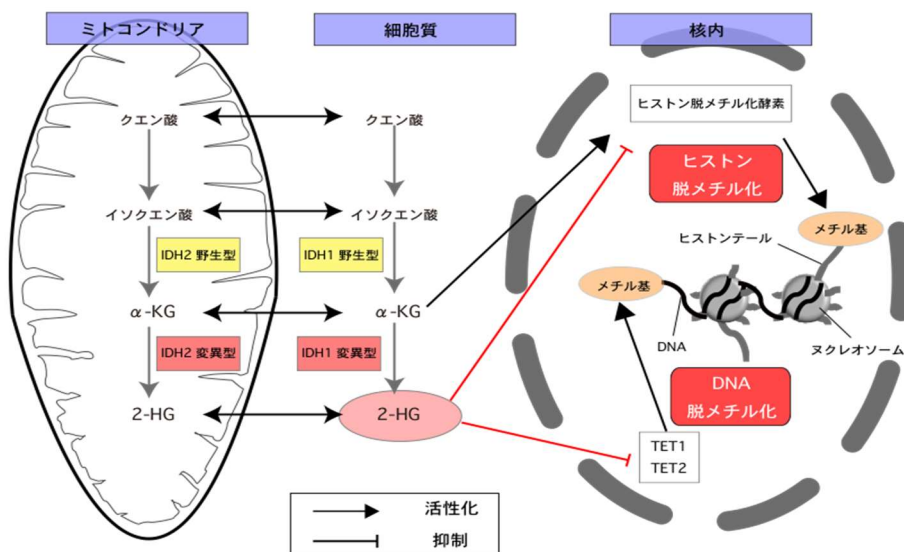


図2 IDH の機能

低悪性度神経膠腫の手術時に数多くの部位から検体採取をして、それぞれ全エクソンに対する遺伝子解析を行ったところ、全サンプルで認められる遺伝子変異は同定された全遺伝子変異のうち約 10% しか

く、約 60%の遺伝子変異は一つのサンプルでしか認められないものであり、低悪性度神経膠腫は極めて腫瘍内不均一性 (intratumor heterogeneity) が高い腫瘍であることがわかった。その一方で、*IDH1* 変異は全ての腫瘍の全ての部位から検出されており、*IDH1* 変異は腫瘍発生に極めて重要な役割を果たす遺伝子異常であることが推察された[3]。現在、幾つかの *IDH1* 選択的阻害薬が開発され、びまん性低悪性度神経膠腫に対する臨床治験が開始されており、結果が待たれている。

参考文献

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW (2016) The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta neuropathologica* 131:803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
2. Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, Phillips HS, Pujara K, Berman BP, Pan F, Pelloski CE, Sulman EP, Bhat KP, Verhaak RG, Hoadley KA, Hayes DN, Perou CM, Schmidt HK, Ding L, Wilson RK, Van Den Berg D, Shen H, Bengtsson H, Neuvial P, Cope LM, Buckley J, Herman JG, Baylin SB, Laird PW, Aldape K, Cancer Genome Atlas Research N (2010) Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell* 17:510-522. doi:10.1016/j.ccr.2010.03.017
3. Suzuki H, Aoki K, Chiba K, Sato Y, Shiozawa Y, Shiraishi Y, Shimamura T, Niida A, Motomura K, Ohka F, Yamamoto T, Tanahashi K, Ranjit M, Wakabayashi T, Yoshizato T, Kataoka K, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Tanaka H, Sanada M, Kondo Y, Nakamura H, Mizoguchi M, Abe T, Muragaki Y, Watanabe R, Ito I, Miyano S, Natsume A, Ogawa S (2015) Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet* 47:458-468. doi:10.1038/ng.3273
4. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD (2009) *IDH1* and *IDH2* mutations in gliomas. *N Engl J Med* 360:765-773. doi:10.1056/NEJMoa0808710