

抄 録

第46回 上信越神経病理懇談会 (日本神経病理学会上信越地方会)

日 時: 2022年12月11日 (日)

会 場: WEB 開催

世話人: 関島良樹 (信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科)

演題

座長 柿田 明美 (新潟大学脳研究所病理学分野)

1. EP300::*BCOR* 融合遺伝子が検出された小児グリオーマの1例

○白倉 貴洋¹⁾, ○中田 聡²⁾, 新井 康仁³⁾
 福岡 講平⁴⁾, 宮城島孝昭²⁾, 大澤 祥²⁾
 堀口 桂志²⁾, 好本 裕平²⁾, 横尾 英明¹⁾
 信澤 純人¹⁾

- 1) 群馬大学大学院医学系研究科病態病理学分野
- 2) 同 医学部附属病院脳神経外科
- 3) 国立がん研究センターがんゲノミクス研究分野
- 4) 埼玉県立小児医療センター血液・腫瘍科

【症例】14歳, 男性。

【臨床経過】X-1年に頸部を右に回旋するてんかん発作が出現, 左前頭葉に T2高信号となる腫瘍性病変を指摘された。X年に覚醒下手術を行い, 腫瘍は亜全摘された。

【病理所見】明るく繊細なクロマチンを有する均一な核と細長い突起を有する腫瘍細胞がびまん性に増殖していた (図)。腫瘍内には細く繊細な, chicken-wire 様血管の増殖が目立った。微小血管増殖像や壊死は認めず, 核分裂数は強拡大10視野あたり2個程度であった。腫瘍細胞は GFAP, nestin, Olig2 に陽性で, CD34や BCOR は陰性であった。

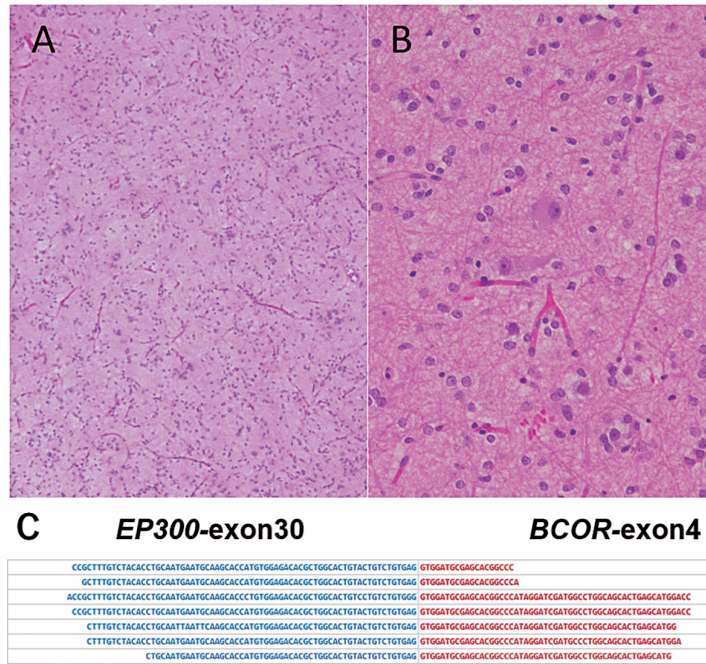
【遺伝子解析】EP300::*BCOR* 融合遺伝子が検出された。DNA メチル化解析 (DKFZ methylation classifier v12.5) において, calibrated score 0.88で methylation

class (MC) CNS tumor with BCOR/BCORL1 fusion とマッチした。*IDH1/2*, *BRAF*, *TERT* promoter はいずれも野生型であった。

【考察】既報告例と本例を合わせ EP300::*BCOR* 融合遺伝子を有する脳腫瘍は, 均一な明るい類円形核と fine なクロマチン, 及び chicken-wire 様血管増殖を組織学的特徴とする可能性がある。神経膠腫, 上衣腫で EP300::*BCORL1* や CREBBP::*BCORL1* を有する腫瘍も報告され, 本例と同じ DNA メチル化グループに分類される。MC CNS tumor with BCOR/BCORL1 fusion に属する腫瘍は多彩な組織像を示すと考えられ, 組織像から BCOR/BCORL1 融合遺伝子の存在を推測することは難しく, 今後の課題である。また, 融合遺伝子の種類も多く, 組織像と融合遺伝子に相関があるのか, また臨床経過と関連があるのか, 今後の検討が待たれる。

引用文献

- 1) Tauziède-Espariat A, Pierron G, Siegfried A, et al: The EP300:BCOR fusion extends the genetic alteration spectrum defining the new tumoral entity of "CNS tumors with BCOR internal tandem duplication". Acta Neuropathol Commun 8: 178, 2020
- 2) Torre M, Meredith DM, Dubuc A, et al: Recurrent EP300-BCOR Fusions in Pediatric Gliomas With Distinct Clinicopathologic Features. J Neuropathol Exp Neurol 78: 305-314, 2019



図：(A, B) 腫瘍の基本像 (A：弱拡大, B：強拡大)。(A) 繊細で豊富な、毛細血管 (chicken-wire 様) を背景に、腫瘍細胞が増殖している。(B) 腫瘍内には所々にニューロンが認められ、浸潤性増殖と考えられた。(C) RNA シークエンスでは EP300-exon30 と BCOR-exon4 の融合遺伝子が認められた。

2. 遺伝性痙性対麻痺を呈し *GTP cyclohydrolase 1* にヘテロ接合性変異を認めた 1 剖検例

○本郷 祥子¹⁾²⁾, 他田 真理¹⁾, 池田 哲彦⁴⁾
 小澤 哲夫⁵⁾, 劉 李歆³⁾, 宮下 哲典³⁾
 池内 健³⁾, 小野寺 理²⁾, 中島 孝⁴⁾
 柿田 明美¹⁾

- 1) 新潟大学脳研究所病理学分野
- 2) 同 脳神経内科
- 3) 同 遺伝子機能解析学分野
- 4) 国立病院機構新潟病院脳神経内科
- 5) 同 内科

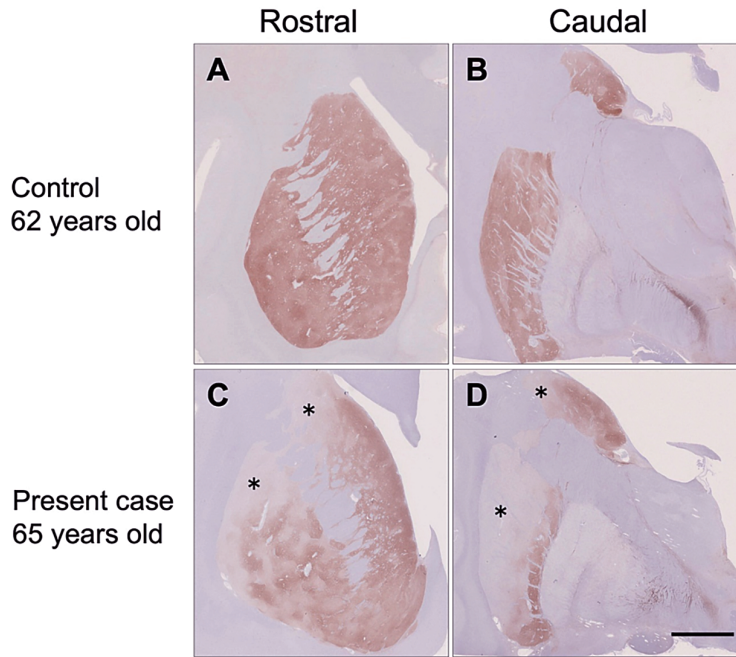
【症例】65歳, 女性。

【家族歴】母：パーキンソン病。姉, 弟, 娘：歩行障害。

【臨床経過】幼少期から走ることが不得手, 日常生活に問題はなし。62歳時, 骨折を契機に歩行障害が悪化し脳神経内科を初診。神経学的に下肢腱反射亢進と痙性歩行, 針筋電図で胸腰髄領域に慢性脱神経所見を認

めた。頭部 MRI では明らかな萎縮や異常信号は認めなかった。遺伝性痙性対麻痺 (HSP) の疑いでエクソーム解析が行われたが, 既知の HSP 関連遺伝子に異常なし。同年, 下口唇の有棘細胞癌を発症し, 肺転移を来し65歳時に死亡した (歩行障害増悪から4年)。エクソームデータの pathogenic variants を広く確認し, *GTP cyclohydrolase 1* (*GCHI*) にヘテロ接合性フレームシフト変異 (p.Lys93Argfs*25) を認めた。

【病理所見】脳重1,150 g。肉眼的に, 運動野や錐体路に萎縮はなし。黒質と青斑核の黒色調は減弱。組織学的にも, 運動野や錐体路, 脊髓前角に明らかな変性はなし。黒質の神経細胞数は保たれているもののグリオシスを認め, 外側の神経細胞のメラニン色素が乏しかった。Lewy 小体はなし。チロシン水酸化酵素 (TH) 免疫染色では, 黒質の神経細胞や神経突起の染色性は保たれ, 線条体尾側外側の神経線維や神経終末の染色性は低下していた (図)。正常対照例の *GCHI* 免疫染色では, 黒質神経細胞の胞体や突起が標識され, 線条体や運動野では陽性像は見られなかった。



図：線状体のチロシン水酸化酵素（TH）免疫染色
 対照例（A，B）と比較し，本例（C，D）では線状体外側部（*）のTH染色性が低下しており，
 吻側（C）よりも尾側（D）で顕著である。Bar = 5 mm（A-D）。

本例では，黒質神経細胞のGCHI染色性の低下を認め
 た。さらに，GCHIとGFAPの二重免疫蛍光染色では，
 黒質神経細胞を囲む様なアストロサイトの突起の
 GCHI陽性像を認めた。

【考察】GCHIはGTPからテトラヒドロピオプテリン
 (BH4)を合成する律速酵素であり，BH4はドーパミン
 合成に必須のTHの補酵素である。GCHIはDopa-
 responsive dystonia (DRD, 瀬川病)の原因遺伝子
 で，近年，HSPの表現型も呈しうることが認識され
 た。本例の組織所見は既報のDRDのそれに類似して
 いた¹⁾。錐体路に変性を認めず，TH染色性が運動野
 とループをなす線状体尾側外側で低下していたことか
 ら，皮質-基底核ループの障害が本例の痙性対麻痺の
 発症に関与している可能性が疑われた。GCHI変異に
 よる痙性対麻痺はDRDと同様にL-Dopaが有効であ
 る可能性があり，家系内発症者の治療のためにも診断
 は重要である。臨床徴候を説明しうる組織変性像を認
 めないHSPの症例では，GCHI変異の検索を考慮す
 べきである。

引用文献

- 1) Segawa M, Nomura Y, Hayashi M: Dopa-responsive dystonia is caused by particular impairment of nigrostriatal dopamine neurons different from those involved in Parkinson disease: evidence observed in

studies on Segawa disease. *Neuropediatrics* 44:61-66, 2013

3. 多彩な臨床像を呈した duropathy の58歳男性剖検例

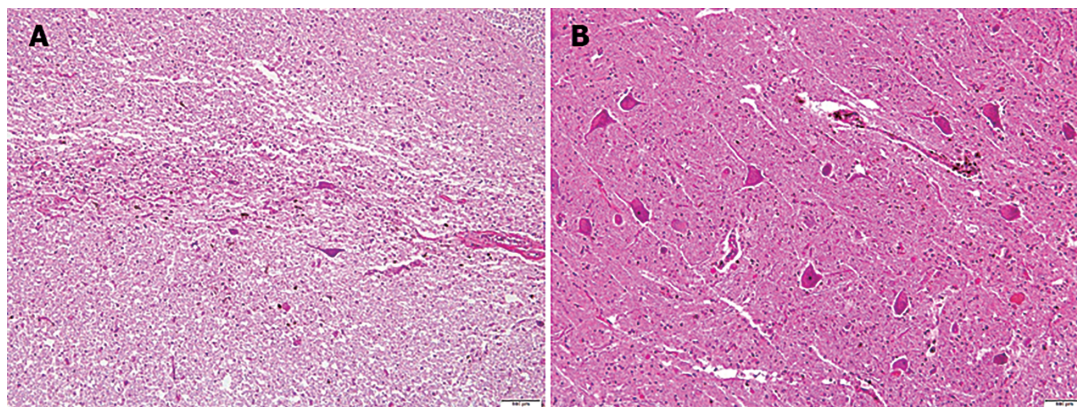
○高橋 佑介¹⁾，小平 農¹⁾，上原 魁²⁾
 伊東 清志³⁾，矢崎 正英⁴⁾，山田 光則⁵⁾
 関島 良樹¹⁾

- 1) 信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科
- 2) 同 附属病院臨床検査部
- 3) 相澤病院脊椎脊髄センター
- 4) 信州大学医学部保健学科検査技術科学専攻生体情報検査学
- 5) 同 神経難病学講座

【症例】58歳，男性。

【家族歴等】家族歴に特記事項なし。既往歴にバセドウ病の他，4回の交通外傷あり。

【臨床経過】38歳頃より両上肢の近位筋優位の筋力低下，筋萎縮が進行。難聴，ふらつきも加わり，MRIで頭蓋内～脊髄にかけて広範なヘモジデリン沈着の所見を認め当科入院。感音性難聴，小脳性運動失調に加え，C5-Th1髄節の領域に一致した筋萎縮があり，脳表ヘモジデリン沈着症，多髄節性筋萎縮症と診断。脊髄MRI，ミエロCTで広範な脊髄髄腔外液体貯留，



図：HE染色

C6前角（A）では壊死・粗造化が顕著で、大型神経細胞は著明に減少している。L4前角（B）では、大型神経細胞が残存していて、一部にクロマトリーシスがみられる。Bar: 100 μm。

およびその瘻孔部位として Th1/2椎体レベルに硬膜欠損が推定され、外科的治療を施行し、症状の進行は停止。術後4年で不慮の事故で他界、剖検を実施。

【病理所見】前頭葉底部、側頭葉内側部、脳幹、小脳、脊髄の外表がヘモジデリン沈着により褐色調を呈しており、小脳では脳表優位にヘモジデリン沈着とともにプルキンエ細胞の高度脱落とグリオシスが生じていた。脊髄では全周性にヘモジデリン沈着が生じていた。壊死・粗造化を伴う脊髄前角障害はC3-Th6髄節にみられ、特にC5-Th2髄節は高度に障害されており、大型の神経細胞はほとんど見られなかった。一方、後角の障害は目立たなかった。L4髄節では前角の大型神経細胞が残存しており、少数ながらクロマトリーシスを示す大型神経細胞がみられた（図）。腹側硬膜の嚢胞性病変の痕跡はC5-S髄節レベルまで長大にみられ、頸髄下部から上部胸髄では嚢胞は硬膜内に存在していた。神経根には多くの有髄神経が残存し、グリオシスも目立たず障害は軽度であった。

【考察】従来、脳表ヘモジデリン沈着症の多くは原因不明とされていたが、その多くは脊柱管内硬膜の欠損や異常があり、多彩な臨床像を呈することから duropathies という新たな疾患概念が提唱されている¹⁾。脳表ヘモジデリン沈着症に合併した多髄節性筋萎縮症の原因として、ヘモジデリン沈着による神経障害、前根の牽引による運動神経障害、嚢胞による脊髄圧迫などが唱えられている²⁾。本例では全脊髄にヘモジデリン沈着を認めており、また、前根の牽引のみでは頸髄～上部胸髄に限局する、頸椎症性脊髄症に類似した高度

な前角障害および脊髄の扁平化は説明できないと考えられた。以上から、姿勢変化などで腹側髄腔外液体貯留による脊髄圧迫が惹起された可能性が考慮された。

引用文献

- 1) Kumar N: Beyond superficial siderosis: Introducing "duropathies". *Neurology* 78: 1992-1999, 2012
- 2) Morishima R, Takai K, Ando T, Nakata Y, Shimizu T, Taniguchi M: Brachial multisegmental amyotrophy caused by cervical anterior horn cell disorder associated with a spinal CSF leak: a report of five cases. *J Neurol* 266: 2679-2684, 2019

特別講演 1

座長 横尾 英明（群馬大学大学院医学系研究科 病態病理学分野）

「ミクログリアと脳内マクロファージの研究を振り返って」

佐々木 淳

埼玉医科大学医学部病理学

特別講演 2

座長 関島 良樹（信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）

「私が歩んだ神経糖鎖研究」

中山 淳

信州大学医学部分子病理学教室