

Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas

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

Nat Genet 47 : 458-468, 2015

Grade II および Grade III 神経膠腫（低悪性度神経膠腫）に対する網羅的遺伝子異常解析の報告である。日本国内 5 施設における 332 例と The Cancer Genome Atlas の 425 例を合わせた計 757 例に対して次世代シーケンサーを用いた包括的な遺伝子解析を行った。

IDH1/IDH2 (IDH) 遺伝子変異は全症例の 79% に認められた。IDH 変異を有する低悪性度神経膠腫の 99.7% で、

TP53 遺伝子異常（ほとんどは両アレルに異常を伴う）または 1p/19q co-deletion のどちらかを認めた。そこで低悪性度神経膠腫を遺伝子異常に基づいて 3 タイプに分類している (Type-I : IDH 変異 + 1p/19q co-deletion, Type-II : IDH 変異 + 1p/19q non-co-deletion, Type-III : IDH 正常)。この 3 タイプはそれぞれ異なった遺伝子に異常を生じやすく、DNA メチル化・遺伝子発現も異なった特徴を示した。病理学的分類よりも正確に予後予測が可能であったが、Type-I では病理 Grade 間での予後の差は認められず、Type-II でも差はわずかであった。一方、Type-III では病理 Grade 間での予後の差が非常に大きく、予後のよい Type-III a (Grade II) と glioblastoma とはほぼ同様の経過をたどる Type-III b (Grade III) が認められた。また、論文内では遺伝子変異の生じる順番や腫瘍の複雑性を示す腫瘍内多様性の結果も報告している。

【コメント】 本邦から発達された世界で初めての低悪性度神経膠腫に対する大規模症例網羅的遺伝子異常解析である。低悪性度神経膠腫は遺伝子異常により極めて明確な 3 タイプに分類されることが明らかとなり、従来の病理学的分類よりも正確な予後予測が可能である。今後、当報告を基に神経膠腫の分類に遺伝子異常解析が含まれる可能性が高いと考えられる。

Activation of Yes-associated protein in low-grade meningiomas is regulated by merlin, cell density, and extracellular matrix stiffness

Tanahashi K, Natsume A, Ohka F, Motomura K, Alim A, Tanaka I, Senga T, Harada I, Fukuyama R, Sumiyoshi N, Sekido Y, Wakabayashi T

J Neuropathol Exp Neurol 74 : 704-709, 2015

髄膜腫の臨床検体と細胞株において *NF2* 遺伝子の機能を検討した論文である。*NF2* 遺伝子がコードする merlin は、細胞膜を裏打ちする蛋白であり、細胞表面に発現する接着分子や細胞骨格との関連をもつ。また merlin は哺乳動物における Hippo cascade の上流に位置し、Yes-associated protein (YAP) を抑制することにより細胞増殖を制御する機能をもつ。髄膜腫において *NF2* 遺伝子の欠損、すなわち merlin の機能喪失により YAP が活性化し、腫瘍化の原因となっている可能性があるが、まだ十分には解明

されていない。この研究では、WHO Grade I の髄膜腫 4 検体中、1 検体では *NF2* 遺伝子陰性で 3 検体で *NF2* 遺伝子陽性であった。*NF2* 遺伝子陽性の髄膜腫では、細胞密度の低い腫瘍辺縁部に比べ、細胞密度の高い腫瘍中心部において merlin が高発現し、YAP は核外に移行し不活性化する傾向がみられた。また *NF2* 遺伝子陽性の悪性髄膜腫細胞株においても、細胞密度が高いと merlin が高発現して YAP が核外へ移行し不活性化型 YAP となり、細胞増殖能が低下する傾向がみられた。さらに細胞の足場を軟らかくすることで YAP が不活性化することが示された。*NF2* 遺伝子がコードする merlin は、細胞膜下で mechanical な刺激を受け、細胞増殖を制御する機能をもつ可能性が示された。

【コメント】 本研究では *NF2* 遺伝子欠損のないタイプの髄膜腫において、*NF2* 遺伝子の機能が検討されている。*NF2* 遺伝子欠損のある髄膜腫における YAP の活性化と細胞増殖能の上昇を示した報告もあり、またさまざまな悪性腫瘍における YAP 高発現も報告されている。*NF2* 遺伝子異常と YAP 活性化の関連には注目すべきであり、今後さらなる *NF2* 遺伝子機能の解明と、ひいては髄膜腫の新たな治療法の開発が望まれる。

(本村和也 名古屋大学脳神経外科)