

The genomic landscape of schwannoma

Agnihotri S, Jalali S, Wilson MR, et al

Nat Genet 48 : 1339-1348, 2016

神経鞘腫（前庭神経鞘腫および脊髄神経鞘腫）の全ゲノム領域にわたる統合的かつ網羅的な遺伝子解析を通じて、神経鞘腫の分子・遺伝子的背景を明らかにした論文である。まず遺伝子変異解析として、神経鞘腫 26 例の whole exome sequence により候補遺伝子変異を同定し、引き続き 125 例を対象に validation study が行われた。その結果、従来知られていた *NF2* の変異・欠失は 77% に認められ、その他に新たな遺伝子変異として *ARID1A*, *ARID1B*, *DDI1* が同定された。また epigenetic な解析として 125 例の網羅的メチル化解析とその clustering 解析が行われ、前庭神経鞘腫と脊髄神経鞘腫は global なメチル化プロファイルが大きく異なること、つまり解剖学的位置によりそれぞれ異なる前駆細胞から発生していることが示唆された。発現解析として 41 例で RNA sequence が施行され、*SH3PXD2A* と *HTRA1* の新規の融合遺伝子が同定され、解析の結果、染色体 10q の均衡転座によって生じていることが明らかとなっ

た。*SH3PXD2A-HTRA1* 融合遺伝子は 125 例の validation study において 10% の症例で認められた。また、*in vitro* および *in vivo* の解析により、*SH3PXD2A-HTRA1* 融合遺伝子は MAP kinase である ERK のリン酸化亢進をもたらす、細胞の増殖および腫瘍形成に関わっていることを明らかにした。また、MAP kinase の pathway である MEK-ERK pathway の inhibitor である trametinib が、*in vitro* の解析で細胞増殖を抑制することを示し、神経鞘腫の新たな治療アプローチとなり得ることが示唆された。

【コメント】 遺伝子解析技術の発展に伴い、膠芽腫などの悪性脳腫瘍のみならず良性腫瘍の分子・遺伝子的背景が徐々に明らかになっている。良性脳腫瘍である髄膜腫に関しては 2013 年頃より網羅的遺伝子解析研究の結果の報告が相次いでおり、*NF2* 以外にもさまざまな driver mutation の存在が明らかとなっているが、神経鞘腫の統合的網羅的遺伝子解析研究の成果としては世界で初めての論文となる。遺伝子解析による神経鞘腫の分子背景のプロファイリングにとどまらず、*SH3PXD2A-HTRA1* という新規の融合遺伝子を同定し、かつ MEK-ERK pathway の inhibitor である trametinib が新たな治療薬の候補となり得ること示したのがこの論文の robust な結果と言える。この結果を多角的に検証していく必要がある。

DNA methylation-based classification and grading system for meningioma : a multi-centre, retrospective analysis

Sahm F, Schrimpf D, Stichel D, et al

Lancet Oncol 18 : 682-694, 2017

髄膜腫は WHO 分類では 15 種の subtype からなる (grade 1 : 9 種, grade 2, 3 : 各 3 種)。この分類は病理組織学的所見のみに基づいたもので、予後予測のためにある一定の意義があるが、その診断基準には曖昧さや、時に恣意性があるため、より客観的な基準が求められている。この研究の目的は、網羅的な遺伝子解析を通じて、髄膜腫の分子・遺伝子的背景の全貌を明らかにし、分子生物学的および臨床的に妥当な診断基準を確立することである。

本研究は多施設共同後方視的研究で、欧州の複数の脳腫瘍専門施設において、髄膜腫の全ゲノム領域の DNA メチル化解析を行い、臨床的意義に直結した DNA メチル化パターンを明らかにすることを目指した。全部で 497 髄膜腫の全ゲノム領域の DNA メチル化解析が行われた。まず、組織学的に髄膜腫に類似した 309 の髄外腫瘍と比較を行い、DNA メチル化パターンの clustering により、それらは

明確に鑑別することができた。DNA メチル化解析の後に、DNA のコピー数解析や変異解析、RNA sequence が行われ、髄膜腫は既知の遺伝子変異や染色体異常、遺伝子発現のパターンに基づいて、6 つに分類できた。これはより臨床的意義の高い分類で、WHO 分類 grade 1 の中でより再発率の高い一群を同定することができ、WHO 分類 grade 2 の中で再発率の低い一群を同定することができた。また 140 人の独立したコホートにてこの結果が再確認された。この研究により、WHO 分類と比較して、より臨床的予後（再発、生命予後）に相関する DNA メチル化パターンに基づく 6 段階の分類を同定することができた。この分類は術後に adjuvant therapy を行うかどうかの判断に有用である可能性があり、今後の髄膜腫の治療において意義のある分類と考えられる。

【コメント】 髄膜腫に関してはこれまで網羅的遺伝子解析研究の結果についてさまざまな報告がなされてきたが、これほど明確に臨床的予後と相関した分類の報告は初めてである。神経膠腫に関しては、2016 年の新分類により分子診断が導入されたが、髄膜腫に関しても近い将来、分子診断が導入される可能性がある。そのためには、今回の DNA メチル化による grading に基づいて前向きの大規模な臨床研究を行い、その意義を明らかにしていく必要がある。

(宮脇 哲 東京大学脳神経外科)