



TITLE:

Oncogenic FGFR1 mutation and amplification in common cellular origin in a composite tumor with neuroblastoma and pheochromocytoma( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Tasaka, Keiji

---

CITATION:

Tasaka, Keiji. Oncogenic FGFR1 mutation and amplification in common cellular origin in a composite tumor with neuroblastoma and pheochromocytoma. 京都大学, 2022, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2022-09-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k24189>

RIGHT:

京都大学	博士（ 医学 ）	氏名	田坂 佳資
論文題目	Oncogenic <i>FGFR1</i> mutation and amplification in common cellular origin in a composite tumor with neuroblastoma and pheochromocytoma (発がん性 <i>FGFR1</i> 変異・増幅と共通細胞起源を有する神経芽腫-褐色細胞腫複合腫瘍の解析)		
(論文内容の要旨)			
<p><b>【背景】</b>          神経芽腫と褐色細胞腫は、それぞれ小児と成人に最も多く見られる神経堤細胞由来の腫瘍である。しかし、両者の形態的特徴を有する複合腫瘍は極めて稀で、その発生における遺伝的メカニズムは不明である。そこで、複合腫瘍の症例において、神経芽腫と褐色細胞腫それぞれの病変に対して次世代シーケンサーを用いて全エクソームおよびトランスクリプトーム解析を行い、神経芽腫と褐色細胞腫病変の細胞起源及びこの複合腫瘍の発生機序について検討した。</p> <p><b>【対象と方法】</b>          家族歴のない生来健康な 5 歳男児に発症した病理組織学的に神経芽腫、褐色細胞腫およびその両者が混在した成分からなる再発病変の計 6 領域の formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) サンプルを用いて、DNA および RNA を抽出した。変異やコピー数解析は全エクソームシーケンスを用いた。RNA を用いた発現解析については、FFPE の発現データを凍結検体と比較した基礎検討を行った後、複合腫瘍の神経芽腫、褐色細胞腫成分の発現データを、それぞれの疾患の公開データと比較検討した。</p> <p><b>【結果】</b>          全エクソーム解析の結果、全 6 領域のサンプルで 108 遺伝子の体細胞変異（中央値：18 遺伝子/サンプル；範囲：17–19）が同定され、15 遺伝子の変異について全領域で共有して認め、神経芽腫と褐色細胞腫は同一クローンから発生したことが示された。さらに、体細胞変異の中でも最大の variant allele frequencies であった発がん性 <i>FGFR1</i> N546K 変異とその局所的なコピー数増幅が全病変で存在し、<i>FGFR1</i> の異常な高発現も認めため、本複合腫瘍形成の主要なドライバーと考えられた。トランスクリプトーム解析により本複合腫瘍の神経芽腫病変と公開データ 161 症例の神経芽腫を比較すると、本症例の神経芽腫病変は神経芽腫の由来とされる neuroblast の中でもより未分化な発現プロファイルを呈していた。腹腔内リンパ節転移病変も複合腫瘍であったことから、発症初期に原始的な創始クローンが存在し、そこから神経芽腫と褐色細胞腫の両方に分化していったことが示唆された。また、本複合腫瘍の褐色細胞腫病変を公開データ 171 例の褐色細胞腫と比較すると、キナーゼシグナルのサブタイプの褐色細胞腫と似た発現プロファイルを認め、そのサブタイプの中にはリカレントに <i>FGFR1</i> N546K 変異を認めた。最後に、本複合腫瘍の神経芽腫病変と褐色細胞腫病変を比較したパスウェイ解析では、神経芽腫病変では免疫応答に関与するパスウェイ、褐色細胞腫病変で増殖関連のパスウェイが亢進しており、実際の病理組織像や臨床経過における治療反応性の違いに深く関連していることが推察された。</p> <p><b>【結語】</b>          本研究は、複合腫瘍において神経芽腫と褐色細胞腫が共通の細胞起源から生じ、発がん性 <i>FGFR1</i> 変異を有することを遺伝学的に証明した初めての報告である。希少がんにおいては 1 症例ごとに複数部位を用いた多角的な遺伝学的解析を詳細に行うことにより、分子病態の理解を深め、腫瘍発生起源の解明に繋がることが期待される。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

本研究は、神経芽腫と褐色細胞腫の形態的特徴を有する複合腫瘍症例において、それぞれの病変に対し、病理標本から全エクソーム及びトランスクリプトーム解析を行い、神経芽腫と褐色細胞腫病変の細胞起源及び発生機序について検討した。

結果、大部分(15 遺伝子)の変異を全病変で共有し、神経芽腫と褐色細胞腫が同一クローンから発生したことが示された。また本腫瘍形成の重要なドライバーと考えられる発がん性 *FGFR1* N546K 変異とその局所的コピー数増幅を全病変で認めた。

本腫瘍の神経芽腫、褐色細胞腫病変をそれぞれ公開データの発現と比較した。神経芽腫病変はより未分化な発現プロファイルで、転移巣も複合腫瘍だったことから、発症初期の原始的な創始クローンから神経芽腫と褐色細胞腫への分化が示唆された。また褐色細胞腫病変はキナーゼシグナルサブタイプの褐色細胞腫の発現プロファイルと合致し、そのサブタイプに反復性に *FGFR1* N546K 変異を認め、やはり重要な oncogene であることが示唆された。

パスウェイ解析で、神経芽腫病変では免疫応答の、褐色細胞腫病変で増殖関連のパスウェイ亢進を認め、実際の病理組織像と合致し、治療反応性との関連が推察された。

本研究は複合腫瘍において神経芽腫と褐色細胞腫が共通の細胞起源から生じ、発がん性 *FGFR1* 変異を有することを遺伝学的に初めて明らかにし、腫瘍発生機序の解明に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和 4 年 7 月 5 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。