

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

Pachydermatocele 内の出血により上肢切断を余儀なくされた NF1 男性例

分担研究者 土田 哲也 埼玉医科大学皮膚科教授

**研究要旨**

NF1 患者で、四肢筋層内を、腫瘍および脆弱な奇形血管が占拠することがあり、大出血を生ずることがある。

今回、45歳男性 NF1 の左上肢発症例について、大出血に対する救命措置のため切断術をせざるをえない症例を経験した。上腕から手まで横断面（マクロ）を観察したところ、多数の血腫が形成されているようにみえたが、組織学的には、血腫とみえたものの周囲には、neurofibroma が、外膜・中膜にまで入り込んだ所見とともに、多層化した血管壁様の構造が外側にみられ、ここに断裂して、周縁をとりまく弾力線維・平滑筋が観察された。血腫様に見えた極めて拡張した血管は、より静脈に近い血管で、neurofibroma の浸潤で、静脈瘤様構造となった血管が、破綻し、大出血を来たしたものと推察した。NF1 に関連する先天的な素因もあるであろうが、neurofibroma の侵入による血管の脆弱性が、重大な要因であると考えられた。

倉持 朗 埼玉医科大学皮膚科助教授  
辰巳徹志、高橋啓介 同、整形外科  
広瀬隆則 同、病理学

四肢の症例にはよい適応と考えられたが、四肢の症例であっても、neurofibroma (diffuse plexiform neurofibroma) と脆弱な腫瘍内の奇形血管が筋層内を充満しているような場合は、本法も不可能と考えられる。

**A. 研究目的**

平成 15 年度の本研究会において、私達は pachydermatocele の手術手技における工夫として、術前に選択的動脈造影・塞栓術を行い、術中の出血量を可及的減少させる方法および具体的な治療症例につき報告した。

今回、45歳男性、sporadic case の NF1 で、左上肢を占拠する intramuscular neurofibroma 内の脆弱な拡張奇形血管の破綻により大出血を来たし、救命のため上腕の安全域での切断術が必要であった症例につき報告する。

## B. 研究結果

症例：45歳 男性 NF1患者 (sporadic case)。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：(1) 今回のエピソードまで：出生時より多数の café au lait 斑と、左前腕および左側殿部の巨大 Recklinghausen 斑あり。8歳ごろより、左前腕、左側殿部の色素斑部の膨隆がはじまり、17～18歳ごろには共に懸垂するようになった。殿部の pachydermatocele は27歳時、切除。また左前腕の pachydermatocele も増大、左右差が顕著となった。図1、2に、25歳時の臨床像(図1)とMRI所見(図2)を示す。intramuscular neurofibroma であり、また膨隆・懸垂を呈していた。なお今回の入院までに2回、左前腕に疼痛を伴う腫脹を生じている。両回とも安静により、腫脹は消退している。

(2) 今回のエピソード：2005年6月、特に打撲したなどの覚えはなかったが、左前腕部の腫れを自覚、腫れがひどくなったため来院。来院時より、腫脹、冷感、痺れを伴うようになる。

その後の経過と治療：pachydermatocele 内の出血、血腫形成、圧迫による血行障害、神経障害と診断した(図3)。

血算、凝固・線溶、生化学に問題なく、CTおよびMRIで、仮性動脈瘤(CT)と、腫瘍内出血を認めた。除圧のための切開は、大量出血のリスクが高く、上肢挙上、安静、冷庵と、止血剤、Vit.C、抗生剤投与、局所処置にて、保存的治療を行った。

以後、保存的治療で腫脹・冷感・色調の悪さ・痺れ・疼痛も軽減し、血腫が吸収されるものと考えたが、3週間後、再度腫脹し、腫脹、表面の水疱形成、痺れ、疼痛が高度になった。この時の臨床像(図4)と、MRI(図5)、MR angio(図6)所見を示す。

図5に示すような、intramuscular neurofibroma 内の hematoma が、多くの部位で認められた。MR angio では瘤状の奇形血管の拡張が多数、顕著に描出された。図6は、上腕動脈の仮性動脈瘤の画像である。整形外科受診中、ホースでぶちまけるような出血を来し、前述の仮性動脈瘤の破裂と考え、上腕の安全域からの切断術を行った。こののち、幻肢痛がしばらく続いたが、約2ヶ月でおさまり、現在は装具をつけて、仕事に復帰している。

病理：(1) 断面のマクロ所見：筋組織、脂肪織とも、殆どが腫瘍で置換されており、多数の拡張した奇形血管と、多くの大小さまざまな血腫の形成が認められた。このような所見は、肘部、前腕、手、いずれの断面でも認められた(図7)。(2) 組織学的に表皮直下から、真皮全層にわたり、また脂肪織、筋組織を置換して、びまん性に短紡錘形細胞の増生が認められた。これら腫瘍細胞は S-100 染色陽性であった。neurofibroma と診断した。angiocentricity が顕著であり(図8)、動脈でも(図9)、静脈でも(図10)、腫瘍細胞が外膜・中膜にまで浸潤している所見が認められた。

広範に塊状の血腫が多数観察されるようにみえたが(図11)、組織学的に血腫とみえたものの周囲には、neurofibroma が(やはり外膜・中膜にまで)はいり込んだ所見とともに多層化した血管壁様の構造が外側にみられ、ここに断裂して、周縁をとりまく弾力線維・平滑筋が観察された。図12、13、14にElastica-van Gieson 染色所見を示す。極めて拡張した血腫様にみえた血管は、形態学的に弁を有し、より静脈に近い血管で、neurofibroma の浸潤で静脈瘤様になった血管が破綻し、出血を来したものと推察した。図9に示したように、傍に存在する動脈(と考えられる血管)は、

neurofibroma の浸潤があっても、厚い中膜のため破綻をまぬがれるものと推察した。

## C. 結論

従来 NF1 では、NF1 vasculopathy が知られている。血管内皮・平滑筋に express された neurofibromin の機能変化に基づくとされるが、この病変は腎血管や内分泌臓器の血管でよく知られるもので、かつ病変の主体は血管内皮である<sup>(1)</sup>。

今まで数回報告してきたように、NF1 患者で、四肢、筋層内を、diffuse plexiform neurofibroma および脆弱な奇形血管が占拠することがあり、大出血を生ずることがある。従来よりいわれてきたことは、血管壁の脆弱性（奇形血管で、洞状の sinusoidal vasodilatation をしばしば呈すると同時に、収縮性も劣る）、と周囲の支持組織の脆弱性の、両者の関与である。

本症例で動・静脈とも明らかであった、

neurofibroma の外膜・中膜への浸潤は、少なくとも血管壁の脆弱性の要因と考えられた。前述のように、出血・血腫形成の原因となった、画像上、仮性動脈瘤と診断されたものは、より静脈に近い血管で、静脈瘤様になった構造が破綻、出血をおこし、支持組織も脆弱なため、止血に作用する圧がえられず、大出血、ひいては巨大血腫に至ったと考えられた。傍に存在する動脈は、neurofibroma の浸潤があっても、厚い中膜のため、破綻をまぬがれるのである。

NF1 に関連する先天性な素因もあるのであろうが、neurofibroma の浸潤による血管の脆弱性が、重大な要因である。

## 文献

- (1) Hamilton SJ, Friedman JM. Insights into the pathogenesis of neurofibromatosis 1 vasculopathy. Clin. Genet: 58:314-344, 2000

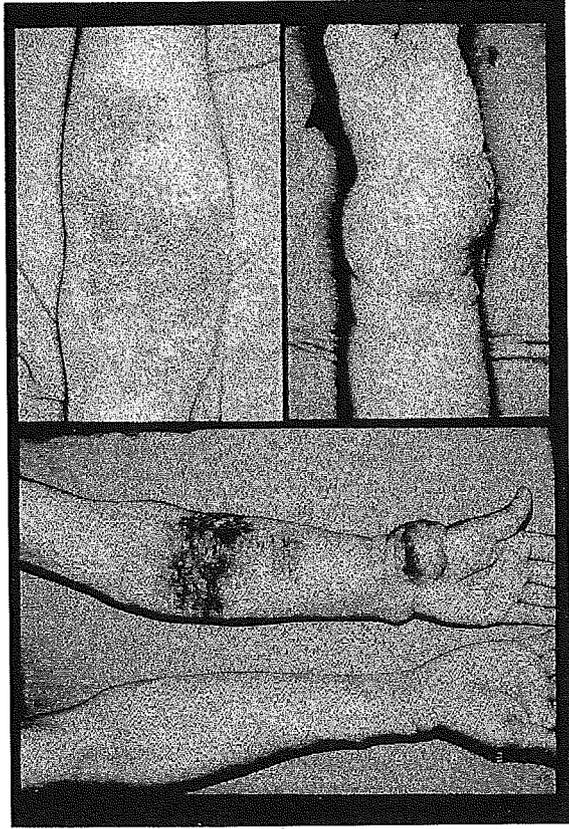


図 1 : 25歳時の臨床像

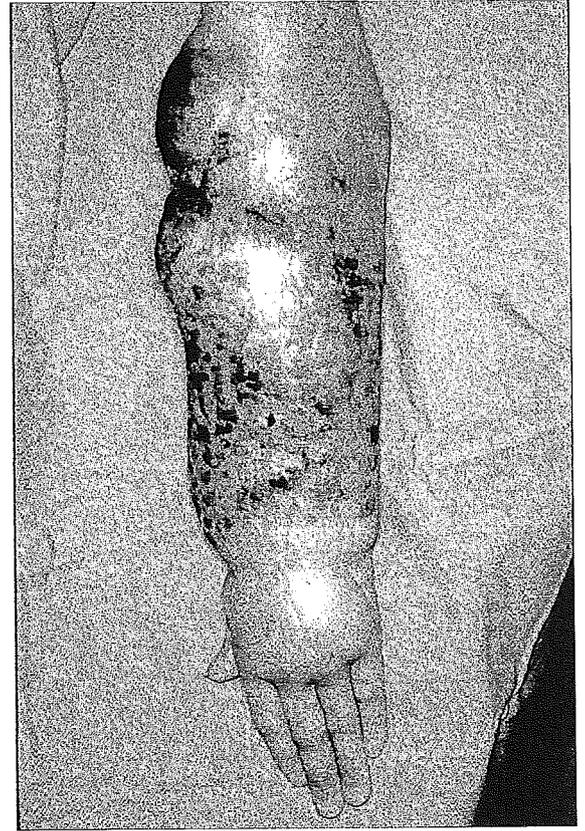


図 3 : 腫瘍内出血

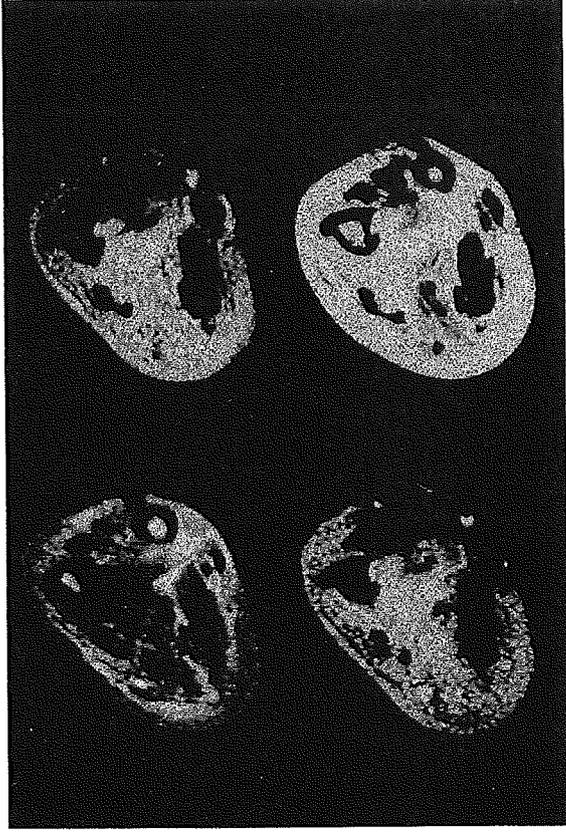


図 2 : MRI :  $\frac{T1}{T2}$  |  $\frac{STIR}{Gd+T1}$



図 4 : 切断術直前の臨床像

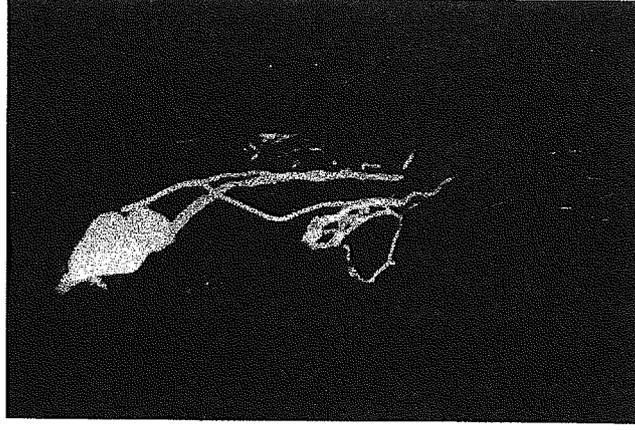


図 6 : MR angio : 仮性動脈瘤様の構造



図 8 : HE: neurofibroma の angiocentricity



図 5 : MRI : 血腫の多発



図 7 : 断面 - intramuscular neurofibroma と hematoma



図 9 : HE: 動脈への浸潤



図 10 : HE: 静脈への浸潤



図 11 : HE: 多数の血腫様構造

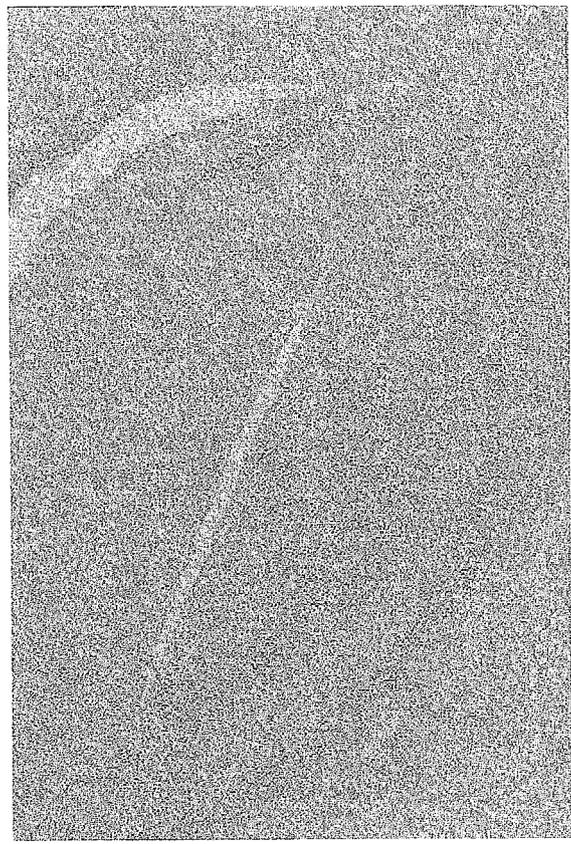


図 12 : EVG: 血腫様に見えた構造



図 13：EVC図12の強拡大：静脈である。

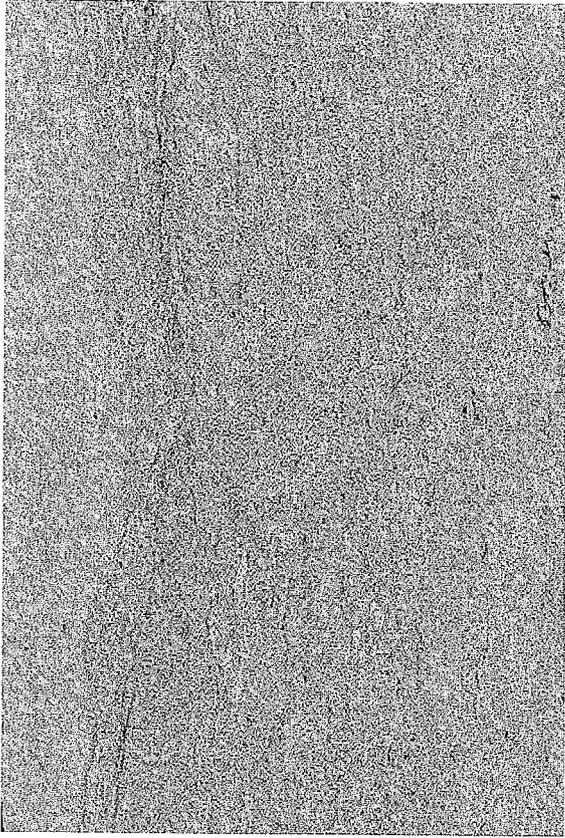


図 14：EVC図12の強拡大：血管壁の周縁をとりまく  
断裂した弾力線維、平滑筋

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

当科における脊髄神経性腫瘍の手術成績

研究協力者 内 藤 正 俊 福岡大学大学医学部整形外科教授

**研究要旨**

今回我々は当科における脊髄神経性腫瘍の手術成績について検討した。

檜田伸一、有水淳

福岡大学医学部整形外科

**対象及び方法**

対象は過去 8 年間に当科において脊髄神経性腫瘍の診断で手術を施行した 27 例で男 14 例、女 13 例、平均年齢は 53 才（8 才～78 才）、平均観察期間 2 年 9 ヶ月（6 ヶ月～7 年）であった。罹患部位は 頸椎 3 例、胸椎 8 例、胸腰椎移行部 9 例、腰椎 7 例であった。27 例中 3 例は dumbbell 型腫瘍で全て EdenIII 型であった。

**手術手技**

脊柱管内手術：全例顕微鏡下に硬膜切開を行い腫瘍を摘出した。刺激電極にて罹患神経根を刺激し、下肢、肛門括約筋の収縮がなければ罹患神経根を切離し、収縮が観察されたら可及的罹患神経根温存した。dumbbell 型腫瘍の 1 例に胸腔鏡補助下腫瘍摘出を施行した。

脊柱再建：脊柱再建は併用せず椎弓切除術のみ

としたのは 8 例、腫瘍摘出後、脊柱再建を行ったのは 19 例であった。脊柱再建術の内訳は T-saw recapping laminoplasty (RL 富田ら, 臨整外 1993) 8 例, Transverse placement laminoplasty (TPL) 8 例、Instrument による固定 2 例、棘突起縦割式 laminoplasty 1 例であった。最終病理診断は schwannoma 20 例、schwannomatosis 6 例、neurofibroma 1 例であった。

これらの症例について術後神経症状、歩行能力の推移について検討した。またこれらの症例のうち椎弓切除術群、RL 群、TPL 群について、手術時間、出血量、術後脊柱後弯変形の推移について比較検討した。

**結果**

椎弓切除術群の平均出血量 467g、平均手術時間 4 時間 36 分、RL 群は平均出血量 192g、平均手術時間 4 時間 05 分、TPL 群は平均出血量 175g、平均手術時間 3 時間 23 分であった。

術後発現した神経麻痺症状は 27 例中 5 例に見られた。術中、罹患神経根を切除したのは 27 例

中 18 例で術後神経脱落症状が出現したのは 3 例であったが全例下肢知覚障害のみであった。また神経可及的温存したのは 27 例中 9 例で下垂足が 1 例に、膀胱直腸障害が 1 例に発生した。

術前 27 例中 9 例に脊髄圧迫症状に伴う歩行障害がみられ、Frankel 分類 C が 3 例、D が 6 例であった。Frankel D の 1 例のみ術後も歩行障害の改善がなかったが、他の 8 例は術後 Frankel E に改善した。

胸椎レベルの腫瘍を摘出した椎弓切除術 6 例と椎弓形成術 (TPL) 7 例について術後後弯変形の推移を比較すると、椎弓切除術群は術前後弯角が  $12.3^{\circ}$  であったのが最終観察時  $22.0^{\circ}$  に増強していた。これに対し椎弓形成術群 (TPL) は

術前後弯角  $10.1^{\circ}$  は最終経過観察時も  $10.7^{\circ}$  とほとんど後弯変形の進行はみられなかった。  
( $P=0.0152$ )

## 考察

当科の方針として脊髄神経性腫瘍の手術における罹患神経根の処置は、刺激電極にて罹患神経根を刺激し、下肢、肛門括約筋の収縮がなければ罹患神経根を切離し、収縮が観察されたら可及的に罹患神経根を温存した。当報告での術後重度麻痺出現症例は 2 例とも神経根温存症例であり、脊柱管内操作による可能性がある。罹患神経根の 80% が後根神経由来といわれており安全な術中操作のためには躊躇無く神経切離することも肝要と考えられる。椎弓切除術後の後弯変形について、胸椎部では胸郭が存在し、運動性が低く広範囲の後方除圧でも術後後弯変形は比較的少ないとの報告もあるが、山田らは腫瘍摘出により生じる脊柱支持性の破綻による術後脊柱変形を指摘しており、

また稲富らは脊柱管拡大術の術後後弯変形予防の有用性を述べている。当報告では椎弓形成術症例が有意に術後後弯角の増強が少なかった。椎弓形成術は術後後弯変形に対し有用であると考えられるが、臨床症状とは相関はないので今後も検討が必要である。脊髄神経性腫瘍の手術における椎弓形成術は 1993 年に富田らが T-saw を用いた椎弓形成術を報告しており利点として解剖学的な正確な還納が可能であるが、腫瘍摘出前に T-saw の脊柱管挿入操作が必要なこと、ある程度強固な外固定が必要、術野が狭いなどの欠点がある。我々が考案した The transverse placement laminoplasty (TPL) は椎弓横倒し法に titanium miniplate を併用することで、十分な術野が得られ、拡大脊柱管の維持が可能で、強固な初期固定が得られるため後療法が簡素化できる等の利点がある。

当科での脊髄神経性腫瘍の手術における脊柱再建の治療方針は、腫瘍塊が小さく、レベルが腰椎部であれば T-saw を用いた椎弓還納術を選択し、腫瘍塊が大きい、レベルが胸椎部、腫瘍が前方に存在しているなどの場合は、サージカルドリルを使用し椎弓横倒し式椎弓形成に titanium miniplate を併用した再建術を選択している。しかし高齢者や High risk 患者には従来の椎弓切除術を選択することもある。脊髄神経性腫瘍の手術に際し、個々の症例の腫瘍のレベル、サイズ、位置、全身状態を考慮し椎弓部の再建法を決定する必要がある。

## まとめ

1. 当科における脊髄神経性腫瘍の手術成績について検討した。
2. 術前歩行障害のあった 9 例中 8 例 (89%) に

症状の改善がみられ独歩可能となった。

3. 罹患神経根の切除の有無による術後成績への影響はなかった。
4. 椎弓形成術は術後後弯変形の予防に有用であった。
5. 個々の症例の腫瘍のレベル、サイズ、位置に応じて椎弓部の再建法を決定する必要がある。

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

神経皮膚症候群に伴う  
先天性脛骨偽関節症の偽関節部骨癒合判定装置の開発

分担研究者 中村耕三 東京大学大学院医学研究科整形外科教授

**研究要旨**

骨癒合の判定に難渋する先天性脛骨偽関節症の治療において、偽関節部の骨癒合判定を可能とする新たな診断装置の開発を行う。

大西五三男 東京大学整形外科 講師

**A. 研究目的**

神経皮膚症候群と高率（40～90%）に合併するとされる先天性脛骨偽関節症は偽関節部の重度の骨変形・短縮・骨幅の狭小化と様々な症状を呈し、レントゲンによる骨癒合判定が困難なことが多い。そこで、偽関節部の骨癒合判定を可能とする新たな診断装置の開発を行う。

**B. 研究方法**

偽関節部の微小な荷重に対する骨の変位を高精度に測定することで骨の癒合程度を判断する。そのために、2.6 $\mu$ mの精度を有する超音波エコートラッキング法（ET法）を用いた。さらに、ET法による臨床測定を可能とするために骨の変位測定から変形成分のみを検出可能とする複数点同時計測法の開発、生体計測が可能となるような下肢固定治具の開発を行った。本年度は臨床においてET法

により骨癒合判定が可能であるかを検討するために、先天性脛骨偽関節症における偽関節部の測定に先立ち、脛骨骨折症例における骨折部の剛性経時変化を測定評価した。測定は脛骨骨折症例8例（保存療法2例・手術療法6例）の測定を行った。2～6週間隔で測定を実施し、測定期間は平均21.2週で測定回数は平均6.1回であった。また、先天性脛骨偽関節症例においてET測定が可能であるか2症例において偽関節部近遠位部の皮質骨表面の超音波波形取得を試みた。

（倫理面への配慮）

今回の研究で用いられる超音波はすでに臨床で用いられているものと周波数・音圧ともにかかわらず安全性は確立されている。また、検査の際に負荷される荷重は被検者が日常生活において常に受けている荷重より充分小さいものでありこの検査による骨への損傷は無く安全である。

検査に際しては対象者および対象者家族に口頭および文書を用いて説明を行い、十分に理解し同意を得られたもののみを対象とする。また、全研究を通して患者の個人情報 は公開されない。

### C. 研究結果

保存療法・手術療法のいずれの症例においてもレントゲン上、正常な骨癒合が進行した症例では ET 変形角は経時的に指数関数様に減少し、骨癒合を定量評価可能であった。一方、髄内釘（1 例）とプレート（1 例）手術症例でレントゲン上、仮骨の形態変化を示さない症例の ET 計測では、いずれも健常側の 3 倍以上の ET 変形角を示し、経時測定でも明らかな減少はなく、骨癒合不全であることが診断可能であった。これらから下腿骨折症例において保存療法・手術療法いずれの症例にても ET 計測により骨折部の微小な変形が経時変化として定量評価可能であり、健常側との比較により骨癒合の進行と遷延が判定可能であった。

先天性脛骨偽関節症の超音波波形取得試験においては偽関節部の骨表面エコー信号の取得は可能であったが、骨折部の遠位部の長さが 20~30mm と小さく現状のプロープでの ET 計測は困難であった。

### D. 考察

ET 法による計測を先天性脛骨偽関節症の偽関節部の計測に応用することで骨癒合判定が可能と考える。そのための新たな開発としては骨幹端部の狭小した部位での計測を可能にする小型プロープとより高精度な計測を可能とする固定治具と荷重

機構が必要と考える。

### E. 結論

ET 計測法により骨の荷重に対する変形を非侵襲且つ高精度に定量的検出が可能であり、臨床において骨癒合の進行と遷延が判定可能であった。先天性脛骨偽関節症の偽関節部へ本法を応用することで骨癒合判定が可能と考えられ、今後これを達成可能とする機器開発を行う。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Matsuyama J. Ohnishi I. Sakai R. Suzuki H. Harada A. Bessho M. Matsumoto T. Nakamura K.  
A New Method for Measurement of Bone Deformation by Echo Tracking  
Medical Engineering & Physics (In Press)

#### 2. 学会発表

超音波エコートラッキング法を用いた骨の非侵襲変形計測法の基礎研究  
松山順太郎・大西五三男・酒井亮一・鈴木浩之・原田烈光・大橋 暁・別所雅彦・中村耕三  
第 20 回日本整形外科基礎学術集会  
2005 年 三重

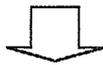
### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

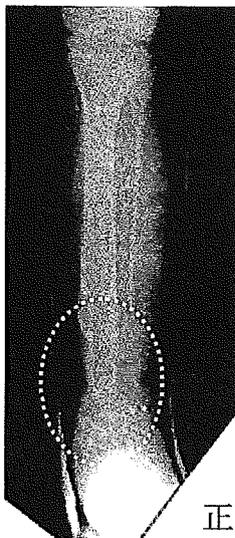


図1 先天性脛骨偽関節症の病態

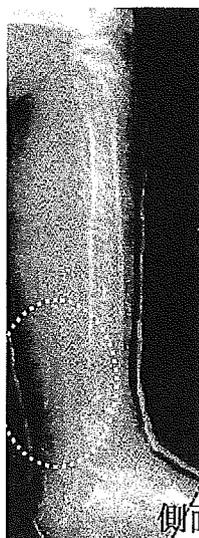
- ・偽関節
- ・重度の骨変形
- ・重度の短縮
- ・偽関節部の骨硬化
- ・骨幅の狭小化
- ・廃用性の骨萎縮



治療に難渋する



正面像



側面像

図2 治療後の偽関節部（点線円内）のレントゲン像

レントゲン情報からの骨癒合判定は困難

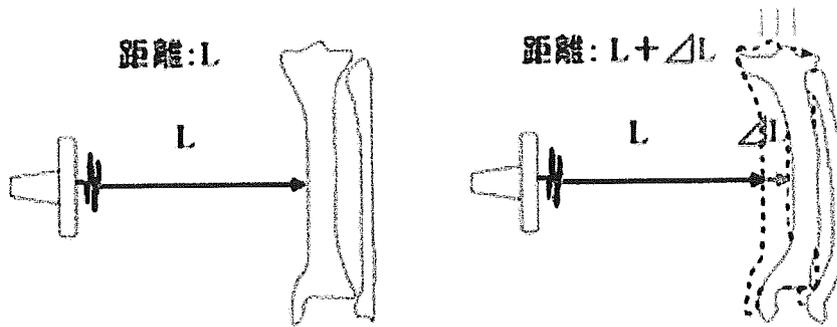


図3 超音波エコー-tracking法を用い骨の荷重に対する変位量を非侵襲に測定する。

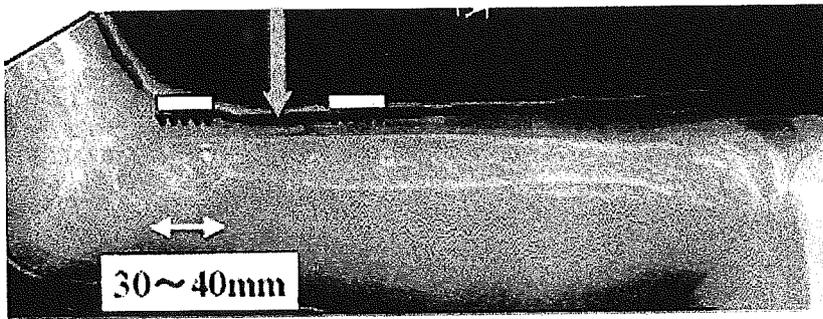


図4 微小荷重による偽関節部の曲げ変形を検出し偽関節部の骨癒合判定を行う。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

悪性髄膜腫の多段階的遺伝子異常

分担研究者 吉田 純 名古屋大学大学院医学系研究科脳神経外科教授

**研究要旨**

髄膜腫の多くは WHO grade I に属する良性腫瘍であるが、約 10% は WHO Grade II (atypical) もしくは WHO Grade III (anaplastic) に属する、いわゆる悪性髄膜腫である。その悪性髄膜腫は、局所再発の危険性が高く、治療に苦渋する。髄膜腫の悪性化においては、さまざまな遺伝子異常のモデルが報告されている。この初期段階では NF-2 やその他の癌抑制遺伝子などの染色体 22 番遺伝子の異常が起こるとされるが、次段階での遺伝子異常に関してはいまだ不明な点が多い。

これまで我々は 10 例の悪性髄膜腫の遺伝子解析を行ってきた。また極めて興味深いことに、そのなかには初発時は WHO Grade I であったが、再発時には Grade II もしくは Grade III へ悪性転化した症例が 3 例含まれる。これらの髄膜腫に対する loss of heterozygosity (LOH) 解析では、1p32 と 1p36 が重要な領域であることが示唆され、epigenetic なプロモーターのメチル化解析では、癌抑制遺伝子 RassF1A のプロモーターのメチル化が髄膜腫の悪性化に関与することを認めた。

以上の結果より髄膜腫の悪性化には、1ploss に加えて、RassF1A 遺伝子プロモーターのメチル化の多段階的遺伝子異常が関与している可能性がある。

齋藤 清

名古屋大学大学院医学系研究科・助教授

夏目敦至

名古屋大学医学部附属病院・助手

もしくは WHO Grade III (anaplastic) に属する、いわゆる悪性髄膜腫である。その悪性髄膜腫は、局所再発の危険性が高く、治療に苦渋する。髄膜腫の悪性化においては、さまざまな遺伝子異常のモデルが報告されている（図 1）。この初期段階では NF-2 やその他の癌抑制遺伝子などの染色体 22 番遺伝子の異常が起こるとされるが、次段階での遺伝子異常に関してはいまだ不明な点が多い。

我々の研究室では、グリオーマの全手術症例に

**A. 研究目的**

髄膜腫の多くは WHO grade I に属する良性腫瘍であるが、約 10% は WHO Grade II (atypical)

対してルーチンで遺伝子解析を行い、術後の化学・放射線療法のメニュー決定に役立てようと試みている。これまで 100 例におよぶ newly-diagnosed diffuse glioma (Astrocytic tumors Grade II, III, IV, Oligodendroglial tumors II, III, Oligoastrocytoma) に対して、染色体 1 番短腕、19 番長腕 および 10 番長腕の loss of heterozygosity、p53 遺伝子変異、MGMT 遺伝子および p16 遺伝子メチル化を解析し、術後の化学・放射線療法 (いわゆる PCV 療法、IMR 療法など) に関する感受性、予後との相関、また再発グリーマでの MGMT 遺伝子メチル化と現在治験中のテモダールとの治療効果との相関を評価している。また、マイクロアレイを用いて、インターフェロン関連遺伝子、癌遺伝子などの発現プロファイルを行い、化学・放射線療法と相関のあるさらなる遺伝子の探索を行っている。

これを基盤に悪性髄膜腫の悪性化に関与した遺伝子異常の探索をすることが今回の研究の目的である。

## B. 研究方法

### 1. 腫瘍サンプル

髄膜腫の患者に十分な説明と同意を取得し遺伝子解析を行った。髄膜腫の病理診断は WHO criteria に準拠した。解析を行ったのは悪性髄膜腫 10 例である。また極めて興味深いことに、そのなかには初発時は WHO Grade I であったが、再発時には Grade II もしくは Grade III へ悪性転化した症例が 3 例含まれる。

### 2. LOH 解析 (マイクロサテライト解析)

LOH 解析は、2 本の相同染色体のうちの 1 本で、

一部が欠失することによっておこる LOH を検出する方法である。LOH が高頻度に認められる染色体部位に存在するマイクロサテライト多形マーカーを 1p、19q につき、それぞれ 3~4 個用意する。それらの蛍光ラベルプライマーを用いて、腫瘍および血液 (正常組織として) から抽出した DNA を鋳型にして PCR を行う。その PCR 産物を変性条件下でキャピラリー電気泳動を行う。

### 3. Methylation-specific PCR

p73 遺伝子は 1997 年に発見された新しい癌抑制遺伝子で Chromosome 1p36.33 に存在する。また p53 遺伝子に高い相同性を有する。その遺伝子の転写にはプロモーター領域のメチル化が関与すると考えられている。そこでメチル化、非メチル化のプロモーターの配列を特異的に認識するプライマーを設定し PCR を行った。また別のターゲットとして、RASSF1A 遺伝子プロモーターの methylation-specific PCR も行った。RASSF1A 遺伝子は 2000 年に発見された新しいがん抑制遺伝子で染色体 3p21.3 (癌腫で多くの欠失が高頻度に行っているところ) にある。同様にプロモーターのメチル化が起こっていることが多いと考えられている遺伝子である。

## C. 研究結果

### 1. p73 遺伝子プロモーターのメチル化

良性髄膜腫 (WHO Grade I) 22 検体での p73 遺伝子プロモーターのメチル化を methylation-specific PCR で検討した結果、全ての検体でメチル化は検出されなかった (図 2)。悪性髄膜腫 (WHO Grade II-III) 10 例では 7 例でメチル化プロモーターが検出された。

## 2. 染色体 1p の欠失

染色体 1p の欠失を、マイクロサテライトマーカーを用いて検出した結果、Grade I の 22 症例の検体全てで欠失が認められなかったが、Grade II-III の 10 例中 9 例で欠失を認めた。図 3 では、染色体 1p の欠失および p73 遺伝子プロモーターのメチル化の両方を認めた代表例を示す。

## 3. 悪性へ転化した症例での遺伝子解析

症例は 72 歳女性、1992 年 7 月に右 olfactory groove meningioma の摘出術を施行され、病理診断は meningothelial meningioma (WHO grade I) であった。この腫瘍の LOH 解析では 1p は biallele で、p73 遺伝子プロモーターのメチル化は認められなかった。1995 年 8 月、局所再発し腫瘍摘出術を再度施行された。病理診断は anaplastic meningioma (WHO grade III) であった。遺伝子解析では 1p 欠失と、メチル化 p73 遺伝子プロモーターが検出された。同一症例で腫瘍の悪性度の進行によって経時的に遺伝子解析ができた典型的な例である (図 4)。

## 4. RASSF1A 遺伝子プロモーターのメチル化

良性髄膜腫 (Grade I) の 22 症例で RASSF1A 遺伝子プロモーターのメチル化を検討したところ 3 例でメチル化が検出された。これらの症例が特異な臨床像、病理像を有しているかを詳細に検討するのが、今後の課題である。

## D. 結論

髄膜腫の発生の初期段階には NF 遺伝子の不活化が指摘されているが、次段階での遺伝子異常はまだ解明されていない。髄膜腫の悪性化に関して

染色体 1p の欠失が多く報告されているが、その異常は今回の研究でも認められたように、2本の相同染色体のうちの 1本で、一部が欠失することによっておこる loss of heterozygosity (LOH) である。したがって、遺伝子の発現が抑制されているとすれば、LOH に加えて変異などの別の遺伝子異常が必須である。染色体 1p36 が高頻度に LOH が認められる部位なので、その locus に存在する p73 遺伝子に着目した。p73 遺伝子は変異を認めることはなく、その転写制御にはプロモーターのメチル化が関与する。今研究では、悪性髄膜腫 10 例のうち、9 例に 1pLOH が認められ、そのうち 7 例に p73 遺伝子プロモーターのメチル化が認められた。さらに段階的に悪性化した症例でも同様のことが認められた。このことは髄膜腫の悪性化に関与する遺伝子異常を知るうえで非常に興味深い。今後はさらに症例数を増やして検討する必要がある。

## E. 結語

1. 髄膜腫の悪性化には、これまで言われている 1p loss に加えて、p73 遺伝子プロモーターのメチル化が関与している可能性がある。
2. RASSF1A 遺伝子プロモーターのメチル化が Grade I の腫瘍の一部に見られ、RASSF1A の機能解析とともに臨床経過と病理を詳細に検討していく。

## F. 研究発表

### 1 学会発表

- 1) 夏目敦至、齋藤 清、吉田 純 悪性髄膜腫の多段階的遺伝子異常 厚生労働省班研究

(平成17年12月16日 福岡)

## 2 論文発表

- 1) Arima T, Natsume A, Hatano H, Nakahara N, Fujita M, Ishii D, Wakabayashi T, Doyu M, Nagasaka T, Yoshida J. Intraventricular chordoid meningioma presenting with Castleman disease due to overproduction of interleukin-6. Case report. J Neurosurg. 102:733-737, 2005.
- 2) Natsume A, Ishii D, Wakabayashi T, Tsuno T, Mizuno M, Yoshida J. IFN-beta down-regulates the expression of DNA-repair gene. MGMT, and sensitizes resistant glioma cells to temozolomide. Cancer Res. 65: 7573-7579, 2005.
- 3) Okada T, Ichikawa M, Tokita Y, Horie H, Saito K, Yoshida J, Watanabe M. Intravitreal macrophage activation enables cat retinal ganglion cells to regenerate injured axons into the mature optic nerve. Exp Neurol. 196:153-163, 2005.

図1 : 髄膜腫の遺伝子異常

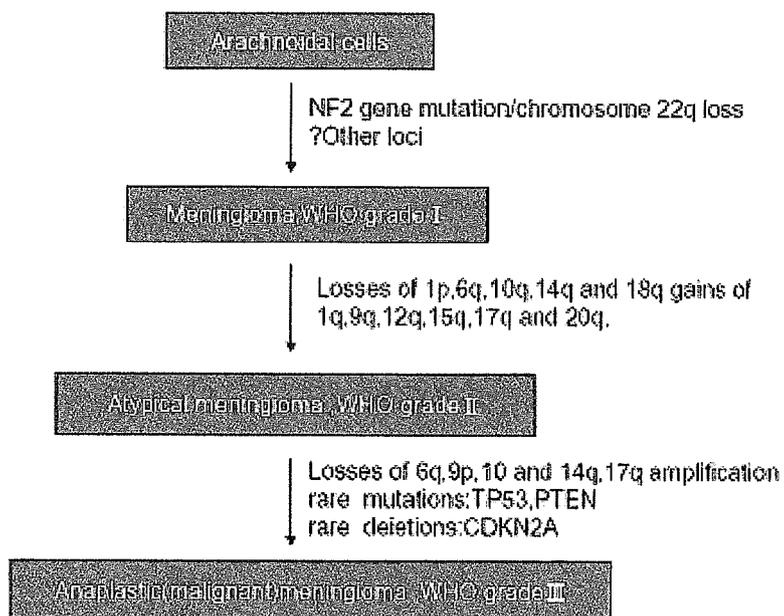
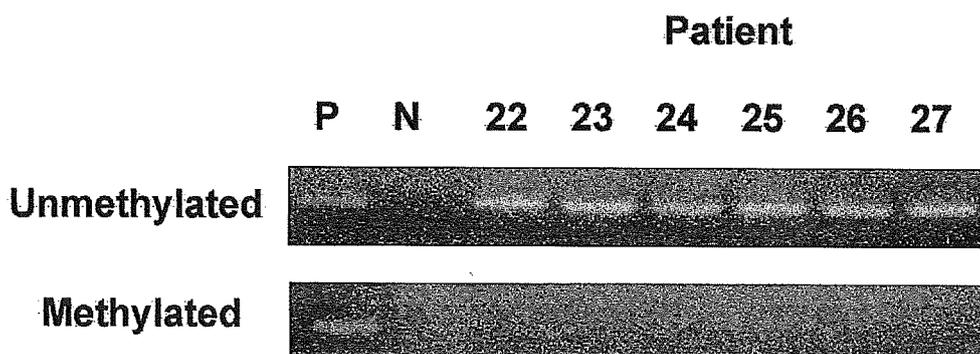
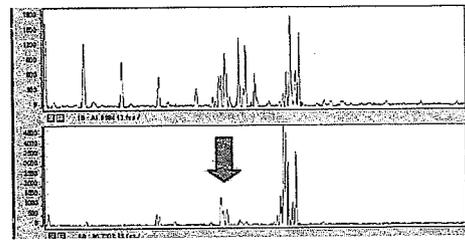
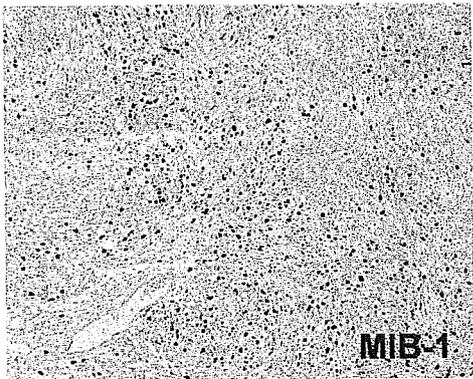
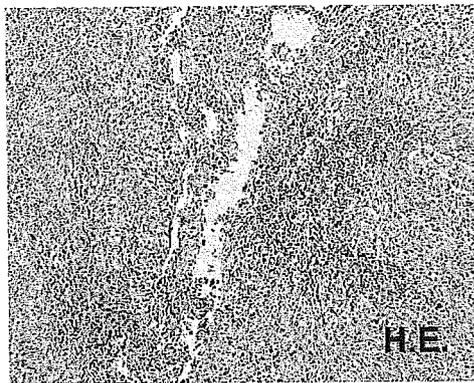


図2 : p73 methylation in Meningioma (grade I)

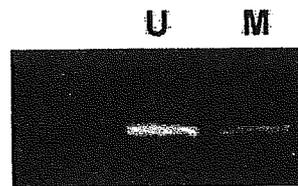


	Patient	
	P	N
Unmethylated	22	23
Methylated	24	25
	26	27
	<b>p73</b>	
	<b>Positive</b>	<b>Negative</b>
Unmethylated	22 (100%)	0
Methylated	0	22 (100%)

図3 : Meningioma (Intermediated grade)

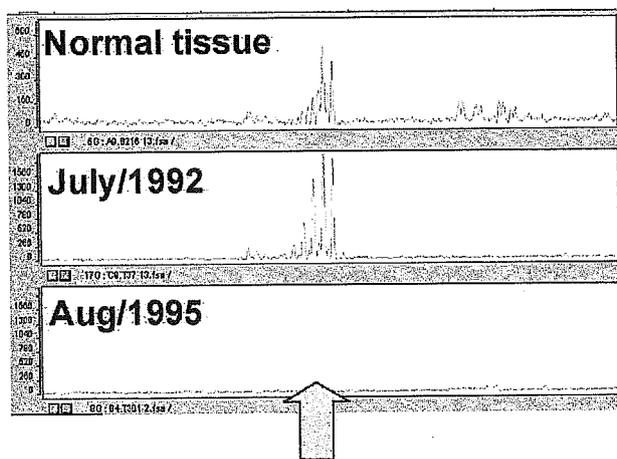


1p loss

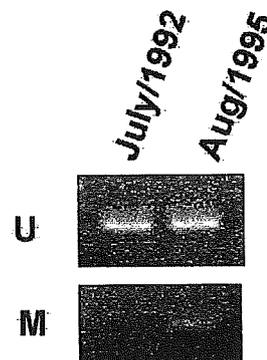


p73 MSP

図4 : 段階的に悪性化した髄膜腫の遺伝子解析



1p loss



p73 MSP