

今日の医学

女性生殖器腫瘍の病理診断と分子遺伝学

山口大学医学部応用分子生命科学系・
病理学第二講座

河内茂人, 佐々木功典

Key words : 女性生殖器腫瘍, 分子遺伝学的診断

I. はじめに

近年の分子遺伝学, 分子生物学の進歩は, 「がんはゲノム (遺伝子) の病気である」とする概念を確立し, 分子標的抗がん剤のような新規がん治療法の理論的支柱を成すに至った. 病理診断学の分野でも, 徐々にではあるがこのような概念に基づいた診断技術の導入があり, 単に診断の補助として用いられるのみならず, ときに疾患概念の改変を促す場合もある. 女性生殖器腫瘍は種類が多岐にわたり, 十分な分子遺伝学的, 分子生物学的検討が行われている訳ではないが, 少なくともその中のいくつかのものについては, 将来的にこのような検討に基づいた疾患概念, 診断名の改変を余儀なくされるものと考えられる. しかし, そのような場合でも診断の基本がホルマリン固定パラフィン包埋組織材料によるヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色標本であることは言うまでもない.

われわれの教室で用いる分子遺伝学的手法の病理診断における利用について, 女性生殖器腫瘍を例に解説する.

II. 末梢性未分化神経外胚葉性腫瘍

骨軟部腫瘍には腫瘍特異的な染色体遺伝子変異を持つものが多く, この変異を診断マーカーとして用いる分子遺伝学的診断が可能である. 末梢性未分化神経外胚葉性腫瘍 (peripheral primitive

neuroectodermal tumor [pPNET]) は, 小児, 若年者に好発する予後不良な骨軟部肉腫として知られる. 組織学的には, いわゆるsmall round-blue cell tumorに分類され, 横紋筋肉腫, 悪性リンパ腫, 低分化型滑膜肉腫等との鑑別が問題となる診断困難な腫瘍とされていた¹⁾. pPNETは, 小児の骨に好発するEwing肉腫と共通の染色体相互転座t (11; 22) (q12; q24) を持つことが知られていたが, この相互転座により新たに形成されるキメラ遺伝子EWS-FLI1は, これらの腫瘍の発生に重要な意義を持つことが示された. 現在, これらの腫瘍は若年者の胸壁に発生するAskin腫瘍と共に同一の腫瘍範疇 (PNET/Ewing sarcoma family) で論じられ, RT-PCR法やfluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法によるキメラ遺伝子の検出により診断が確定される.

われわれは, HE標本による顕微鏡観察, 特殊染色や免疫組織化学染色では診断不可能であった卵巣原発の小円形細胞腫瘍で, RT-PCR法によりpPNETに特異的なキメラ遺伝子EWS-FLI1のmRNAを検出することにより診断を確定した症例を報告した²⁾. 卵巣原発のpPNETについては, われわれの報告以前に明確な記載はなく, 2002年改訂のWHO分類 Tumours of the Breast and Female Genital Organsにも収載された³⁾. このように, 病理組織診断に分子遺伝学的手法を併用することにより, 診断精度の向上のみならず新しい腫瘍分類確立への関与も期待される.

III. 血管周囲上皮細胞様細胞性腫瘍

近年注目を集めている起源不明の軟部腫瘍である血管周囲上皮細胞様細胞性腫瘍 (perivascular epithelioid cell tumor [PEComa]) は, 免疫組織化学的に悪性黒色腫マーカーであるHMB45抗体と筋原性マーカーであるアクチン, デスミン等に共に陽性を示す血管周囲上皮細胞様細胞 (perivascular epithelioid cell [PEC]) を特徴とする間葉系腫瘍の総称であり, 腎, 肝に好発する血管筋脂肪腫を代表とする⁴⁾. PEComaに含まれる腫瘍としては, 他にリンパ管筋腫症, 肺に好発する明細胞性“sugar”腫瘍, 明細胞性筋黒色腫細胞腫瘍等が挙げられるが, これら以外にもさまざまな臓器, 組織に発生し,

種々の組織像を呈するものがあり、PEComaの病理組織学的診断基準は未だに確定的なものではない。PEComaではときに結節性硬化症の合併がみられ、結節性硬化症関連遺伝子TSC-2の局在する染色体16p13領域の異常 (LOH) も報告されている。

これまでに報告されている子宮原発のPEComaには、過去に類上皮型平滑筋腫、平滑筋肉腫として診断されてきた平滑筋腫瘍の、少なくとも一部が含まれるようである。しかし、PEComaのプロトタイプとも言うべき血管筋脂肪腫は、子宮では現在に至るまで原発性腫瘍として認識されていない。これはひとつには、子宮には脂肪平滑筋腫 (lipoleiomyoma) と呼ばれる平滑筋腫瘍があり、血管成分に富んだ脂肪平滑筋腫と血管筋脂肪腫との鑑別が、實際上困難であることにもよると考えられる。これに加えて、これまでに報告されている血管筋脂肪腫が疑われた子宮腫瘍の多くは、HMB45免疫組織化学染色に陰性であったと報告されている。

われわれは、HE標本による顕微鏡観察で血管筋脂肪腫が疑われた20代女性の子宮体部腫瘍を経験した。この腫瘍はHMB45免疫組織化学染色では陰性であったが、パラフィン包埋組織を利用した comparative genomic hybridization (CGH) 法では、PEComaに特徴的とされる染色体DNAコピー数異常⁵⁾と極めて整合性の高い結果が得られた。結節性硬化症の関連遺伝子TSC-2の局在する16p13領域にもDNAコピー数の減少がみられ、LOHと同様の意義を持つと考えられた。最終的には、顕微鏡所見およびCGH結果に基づいて本症例を血管筋脂肪腫 (PEComa) と診断した。この症例ではCGHが診断の確定に有用であった。免疫組織化学染色はさまざまな原因により偽陽性や偽陰性を呈する場合があります。その判定には慎重を要する。このような場合、分子遺伝学的解析が診断の確定に有用なこともある。

IV. 子宮頸部神経内分泌腫瘍

子宮頸部神経内分泌腫瘍は、本邦の子宮頸部癌取り扱い規約では1994年発刊の旧WHO分類に沿ってカルチノイドと小細胞癌に分類されているのに対し、2002年発刊の新WHO分類からはcarcinoid, atypical carcinoid, large cell neuroendocrine

carcinoma, small cell carcinomaの4群に分類されることになった²⁾。この分類は、基本的には肺の神経内分泌腫瘍分類を子宮頸部に適用したものであり、組織学的診断基準も概ね肺における基準に準じて設けられている。しかし、肺の場合と異なり子宮頸部では神経内分泌腫瘍はかなり稀で、世界的にみてもこれまでに十分な症例数の検討がなされているとは言い難く、子宮頸部神経内分泌腫瘍に関する今回のWHO分類には問題が多いと考えている。

われわれの診断した子宮頸部カルチノイド (新WHO分類ではatypical carcinoidに相当) でCGHによる解析を行ったところ、肺のカルチノイドに特徴的とされる11番染色体長腕のDNAコピー数減少はみられず、3番染色体長腕の増幅等の、肺の小細胞癌や大細胞神経内分泌癌で多く報告されている異常がみられた^{6,7)}。3番染色体長腕の増幅と2番染色体長腕テロメア側の減少は、ともに子宮頸部腺癌で比較的特徴的に認められる異常でもある。子宮頸部カルチノイドは神経内分泌的性格を持つ子宮頸部腺癌であるとする研究者もいることを考えれば、興味深い結果である。いずれにせよ子宮頸部カルチノイドは、肺のそれとは異なった細胞遺伝学的特徴を持つ可能性が高く、生物学的特性 (悪性度) についても十分な検討が必要であろう。

V. まとめ

われわれの教室で頻用する分子遺伝学的手法であるRT-PCR法およびCGH法の病理診断における利用について、女性生殖器腫瘍を例に解説した。

引用文献

- 1) Dehner LP. Primitive neuroectodermal tumor and Ewing's sarcoma. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1-13.
- 2) Kawauchi S, Fukuda T, Miyamoto S, Yoshioka J, Shirahama S, Saito T, Tsukamoto N. Peripheral primitive neuroectodermal tumor of the ovary confirmed by CD99 immunostaining, karyotypic analysis, and RT-PCR for EWS/FLI-1 chimeric mRNA. *Am J*

Surg Pathol 1998 ; **22** : 1417-1422.

- 3) Nogales H, Talerman A, Kubik-Huch RA, Tavassori FA, Devouassoux-Shisheboran M. Germ cell tumours. In : Tavassoli FA, Devilee P, eds. *World Health Organization Classification of Tumours : Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press, Lyon, 2003, p. 272-277.
- 4) Hornick JL, Fletcher CDM. PEComa : what do we know so far? *Histopathology* 2006 ; **48** : 75-82.
- 5) Pan CC, Jong YJ, Chai CY, Huang SH, Chen YJ. Comparative genomic hybridization study of perivascular epithelioid cell tumor: molecular genetic evidence of perivascular epithelioid cell tumor as a distinctive neoplasm. *Hum Pathol* 2006 ; **37** : 606-612.
- 6) Kawauchi S, Okuda S, Morioka H, Iwasaki F, Fukuma F, Chochi Y, Furuya T, Oga A, Sasaki K. Large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix with cytogenetic analysis by comparative genomic hybridization : a case study. *Hum Pathol* 2005 ; **36** : 1096-1100.
- 7) Kawauchi S, Sasaki K. Comparative genomic hybridization for DNA extracted from cytological smear. *Hum Pathol* 2005 ; **36** : 1241-1242.