

EWSR1-FLI1 融合遺伝子について

福岡大学医学部病理学講座 石黒 晶子

平成 28 年度診療報酬制度の保険適用の D004-2(1)項には「悪性腫瘍遺伝子検査は、固形腫瘍の腫瘍細胞を検体とし、PCR 法、SSCP 法、RFLP 法等を用いて、悪性腫瘍の詳細な診断及び治療法の選択を目的として（略）悪性骨軟部組織腫瘍における *EWS-Fli 1* 遺伝子検査、*TLS-CHOP* 遺伝子検査又は *SYT-SSX* 遺伝子検査について（以下略）」と記載されている。そこで今回は、*EWSR1-FLI1* 融合遺伝子について少し述べることにする。

EWSR1-FLI1 融合遺伝子は、骨の小円形細胞腫瘍である Ewing's 肉腫、骨外性の Ewing's 肉腫、末梢性原始神経外胚葉腫瘍、小児の胸壁の小円形細胞腫である Askin's tumor に共通して認められ、現在ではこれらの腫瘍は総称して Ewing sarcoma family of tumors (ESFT もしくは EFT) と呼ばれている。

融合遺伝子が検出されると ESFT の診断が確定されるわけであるが、この融合遺伝子、現在までに、*EWSR1-FLI1* の他に *ERG*, *ETV1*, *E1AF (ETV4)*, *FEV*, *NFATC2*, *SMARCA5* との融合遺伝子が報告されている。また、*EWSR1* 遺伝子は *FUS* 遺伝子とホモロジーがあり *FUS-ERG*, *FEV* も報告されている。加えて、それぞれの融合遺伝子で切断融合部が異なる亜型が存在する。例えば *EWSR1-FLI1* では、*EWSR1*ex2,8,9,10 と *FLI1*ex4,5,6,7,8,9 とで、少し調べただけで 12 種類の亜型が報告されており日々増加している。亜型を Typel, Typell などと記載していた時代もあったが、現在はほとんど使われていない。病理組織診断に用いるパラフィン包埋材料では、遺伝子検査に用いる RNA が固定・包埋過程で細粉化しているので 12 種類の亜型を検出するのに 12 種類のプライマーセットが必要となる場合もある。

亜型の頻度は文献により若干異なるが、*EWSR1-FLI1* が約 85% で（文献ではありふれた型は報告されないの、実際にはもっと頻度は高いと思う）、このうち *EWSR1*ex7-*FLI1*ex6 が約 50% とされているので、とりあえずこの型の融合遺伝子の検出を試みればよいのであるが、出なかった場合は、有るか無いか分からない融合遺伝子を探し求めて長い旅に出ることになる。

頼りの *EWSR1* の分裂を検出する FISH 法でも *EWSR1* の分裂が認められる腫瘍は ESFT の他に、線維形成性小細胞腫瘍、骨外性粘液軟骨肉腫、明細胞肉腫、類血管腫型線維性組織球腫、粘液型脂肪肉腫（亜型）などが報告されている。これも今後増えそうで、分裂があるからと言って ESFT であるとは限らない。当然、*FUS-ERG*, *FEV* 融合遺伝子が生じている場合は、分裂は認められない。

診断は、遺伝子の異常だけを検出して決定するわけではないが、今後シーケンサーの開発が進んで、パラフィン切片 1,2 枚あれば、全ゲノムもしくは全遺伝子の塩基配列の解析が可能になって、ちまちま、ちまちま、PCR をかけなくてもこのような遺伝子の異常が検出できる時代になることを切に希望する。

最後に蛇足ではあるが、融合遺伝子は最近ではほとんど *EWSR1-FLI1* と記載されており、診療報酬で *EWS-Fli 1* の字面を見たとき、なんだかとっても懐かしい心持がした。