

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K10355

研究課題名(和文) 小児脳幹グリオーマの新規治療法開発: ラットモデルによる脳幹部へのCED法の研究

研究課題名(英文) Development of an innovative treatment for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma: Convection enhanced drug delivery methods against rat brainstem glioma model

研究代表者

吉村 淳一 (YOSHIMURA, Junichi)

新潟大学・医歯学総合病院・特任教授

研究者番号：60419330

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：脳幹部への薬剤送達法として最適なCED法を用いて脳幹グリオーマに対する新規治療法開発を行うことが本研究の目的である。

まず臨床例の摘出腫瘍組織からヒト脳幹グリオーマ細胞株を樹立した。さらに、これまでのラット脳幹グリオーマallograftモデルから、より臨床症例に近い脳幹グリオーマ動物モデルを作成するため、ヌードマウスを用いたマウス脳幹グリオーマxenograftモデルを確立した。現在、本モデル動物を用いたCED治療実験を計画している。

次に、臨床患者でのCED法の経験に関する成果として、再発進行性の小児脳幹グリオーマ患児に対し抗がん剤ACNUを用いたCED法の臨床例1例を経験した。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is innovation of a new treatment for pediatric malignant brainstem glioma, especially diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) which has dismal prognosis. DIPG located brainstem which is highly eloquent area and vital center. Surgical removal is forbidden, accordingly we adopt convection enhanced drug delivery (CED) method against DIPG in this research.

At first, we established DIPG cell line from surgical removal tissue. Next, we made mouse brainstem glioma xenograft model using above mentioned cell line and nude mouse, which is more alike human DIPG compared with rat brainstem glioma allograft model. Now we plan CED experiments using this animal model.

Furthermore, we experienced a pediatric patient with DIPG who was treated by CED using chemotherapeutic agent of ACNU.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳幹グリオーマ 小児脳腫瘍 動物モデル 新規治療法開発 対流強化型送達法(CED)

1. 研究開始当初の背景

小児固形がんにおいて脳腫瘍は最多である。中でも小児脳腫瘍の10～20%を占めるびまん性内在性橋神経膠腫(diffuse intrinsic pontine glioma:以下DIPG)は生命中枢である脳幹部にびまん浸潤性に発育するため手術摘出は困難であり、小児がんにおける死因の第1位となっている。大量化学療法を含む様々な抗がん剤の組み合わせによる化学療法の臨床試験が行われてきたが生存期間の延長効果は認められていない。現在、治療の主体は放射線治療であるが、2年生存率は10%未満という極めて予後不良の疾患である。従って、本疾患に対する新規治療法の開発が急務である。

2. 研究の目的

がん化学療法において病変部に抗がん剤を十分量到達させるための方法の一つが対流強化型送達法 (convection enhanced drug delivery: 以下CED) といわれるもので小型ポンプと細径カテーテルを用いて薬剤を病変部に直接・持続的・陽圧的に注入する方法である。脳幹部は生命中枢であるため外科手術による腫瘍摘出は困難である。また、脳・脊髄には血液脳関門が存在するため内服や静脈内投与では薬剤が脳腫瘍に到達し難い問題が存在する。この両者を解決する方法がCED法である。細径カテーテルを使用するため、脳幹部にも安全に刺入でき、カテーテルからの薬剤の脳実質内への注入は血液脳関門の制限を受けことなく、直接細胞外液腔へ薬剤を投与できるため、高分子で非脂溶性の抗がん剤でも脳幹実質内に広く送達される。従って、この脳幹部への薬剤送達法として最適なCED法を用いて脳幹グリオーマに対する新規治療法開発を行うことが本研究の目的である。

3. 研究の方法

ラットやマウスの脳幹グリオーマ動物モデルの作成。

上記の脳幹グリオーマ動物モデルを用いた

抗がん剤のCED法の研究。

臨床患者でのCED法の経験。

4. 研究成果

ラットやマウス脳幹グリオーマ動物モデルの作成に関する成果。

まず、小児びまん性内在性橋神経膠腫 (diffuse intrinsic pontine glioma: DIPG) 患児の摘出腫瘍組織を培養・継代し、ヒト脳幹グリオーマ細胞株を樹立した。

これまでのラット脳幹グリオーマモデルはラットグリオーマ細胞の移植による同種モデル (allograft モデル) であった。本研究では、臨床症例に近い脳幹グリオーマ動物モデルを作成するため、ヌードマウスを用いて脳幹部へ、当施設で樹立したヒト脳幹グリオーマ細胞株を移植し、脳幹グリオーマ動物モデル (xenograft モデル) を確立した。

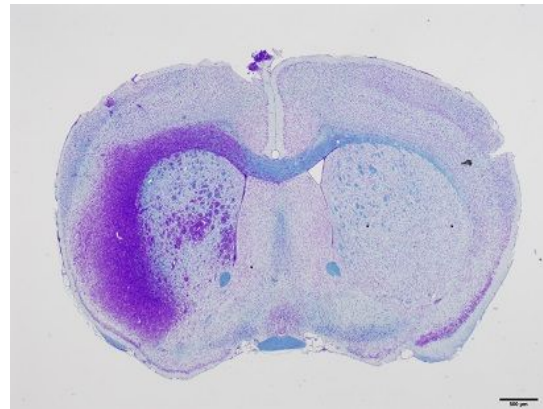


図1：ヌードマウスの脳内に当施設で樹立したヒトDIPG細胞株を injection した動物モデルの脳冠状断切片 (K-B 染色)

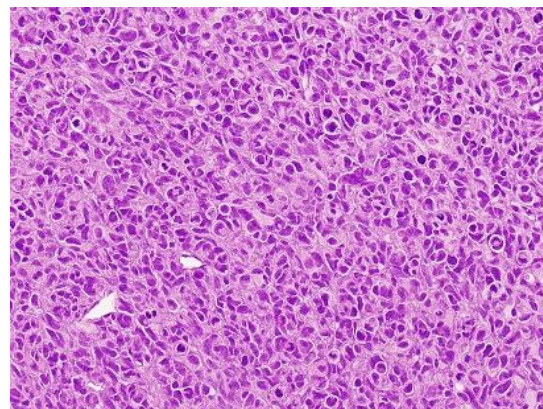


図 2 : Injection したヒト DIPG 細胞株が形成した腫瘍の組織像 (HE 染色)

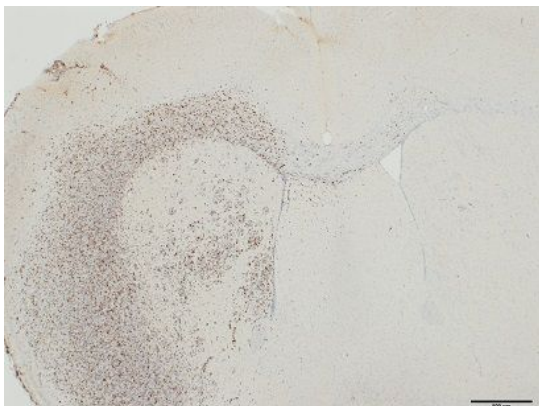


図 3 : Injection したヒト DIPG 細胞のヌードマウス脳内での浸潤性発育の様子 (MIB1 染色)

上記の脳幹グリオーマ動物モデルを用いた抗がん剤のCED法の研究成果。

上記動物モデルを用いた治療実験を計画している段階。

臨床患者でのCED法の経験に関する成果。

再発進行性の小児 DIPG 患児に対し抗がん剤 ACNU を用いた CED 法の臨床例 1 例を経験した。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 7 件)

Hideaki ABE, Manabu NATSUMEDA, Yu KANEMARU, Jun WATANABE, Yoshihiro TSUKAMOTO, Masayasu OKADA, Junichi YOSHIMURA, Makoto OISHI, Yukihiko FUJII
MGMT Expression Contributes to Temozolomide Resistance in H3K27M-Mutant Diffuse Midline Gliomas and MGMT Silencing to Temozolomide Sensitivity in IDH-Mutant Gliomas. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 査読有、2018

in press

DOI: 10.2176/nmc.ra.2018-0044

Yoneoka Y, Yoshimura J, Sano M, Okada M, Kakita A, Fujii Y

Third Ventricle Germ Cell Tumor Originating from the Infundibulum with Rapidly Expansive Enlargement.

Pediatr Neurosurg, 査読有、

53(1):49-54,2018

DOI:10.1159/000480021

Yuichiro Yoneoka, Junichi Yoshimura, Masayasu Okada, Yukihiko Fujii

Perifocal Inflammatory Reaction with Volume Fluctuation Caused by Diagnostic Radiation-Induced Reduction in Germinoma Makes Histological Diagnosis Difficult despite Its Disappearance following Treatment: A Significant Pitfall and Countermeasures to It.

Pediatr Neurosurg, 査読有、52(2):87-92, 2017

DOI:10.1159/000450583

吉村淳一、宮原弘明、棗田 学、柿田明美、藤井幸彦

髄芽腫の予後因子 Gli3 .

日本臨床、査読無、74 巻 増刊号 7 (2016 年 9 月 20 日発行)別冊 脳腫瘍学 - 基礎研究と臨床研究の進歩 pp292-297

NII 書誌 ID(NCID) : BB22034131

吉村淳一、青木 洋、米岡有一郎、西山健一、藤井幸彦

先天性脳腫瘍の生命予後と精神発達の予後について : 自験例と文献的考察からの今後の展望 .

小児の脳神経、査読有、41: 1-6,2016

URL:http://jpn-spn.umin.jp/

Shinya Jinguji, Junichi Yoshimura, Kenichi Nishiyama, Yuichiro Yoneoka, Masakazu Sano, Masafumi Fukuda,

Yukihiko Fujii

Long-term outcomes in patients with pineal nongerminomatous malignant germ cell tumors treated by radical resection during initial treatment combined with adjuvant therapy.

Acta Neurochir、査読有、157(12), 2175-2183, 2015

DOI:10.1007/s00701-015-2614-2

細貝亮介, 高地貴行, 吉田咲子, 岩淵晴子, 今村 勝, 申将 守, 笠原靖史, 齋藤昭彦, 佐野正和, 西山健一, 阿部英輔, 青山英史, 吉村淳一, 今井千速

全脳脊髄照射を要する小児脳腫瘍における術後2週間以内のG-CSF 単独自家末梢血幹細胞採取.

日本小児血液・がん学会雑誌(The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology)52(2):133-138, 2015

DOI:10.11412/jspho.52.133

[学会発表](計8件)

44th International Society for Pediatric Neurosurgery (Kobe Portpia Hotel, Kobe City) 2016/10/23-27

Surgical tips of occipital transtentorial approach for large pineal and juxta-pineal region tumors.

Junichi Yoshimura, Makoto Oishi, Yukihiko Fujii

第34回脳腫瘍病理学会(東京コンファレンスセンター・有明、東京都) 2016/5/27-28

髄芽腫の molecular 分類-MAGIC 分類と Gli3 免疫染色の対比-

吉村淳一, 宮原弘明, 綿谷崇史, 清家尚彦, 棗田 学, 柿田明美, 藤井幸彦

第45回日本小児神経外科学会(神戸国際会議場、神戸市) 2017/6/2-3

初発髄芽腫に対する modified SJMB-96 プロトコールの長期治療成績

吉村淳一, 棗田 学, 佐野正和, 大石 誠, 藤井幸彦

第45回日本小児神経外科学会(神戸国際会議場、神戸市) 2017/6/2-3

C-myc 高発現髄芽腫に対して EZH2 inhibitor を用いた新規治療戦略

棗田 学, 宮原弘明, 吉村淳一, 藤井幸彦, Charles G. Eberhart

第45回日本小児神経外科学会(神戸国際会議場、神戸市) 2017/6/2-3

集学的治療を行った H3.1 K27M mutation を有する diffuse intrinsic pontine glioma の一例

塚本佳広, 河辺啓太, 齋藤太希, 塚野淳, 根元琢磨, 太田智慶, 渡邊潤, 小倉良介, 青木洋, 棗田学, 吉村淳一, 大石誠, 岡本浩一郎, 柿田明美, 藤井幸彦

第35回脳腫瘍病理(栃木県総合文化センター、宇都宮市) 2017/5/19-20

WNT 群、SHH 群における Gli3 高発現と神経細胞分化

棗田 学, 吉村淳一, 宮原弘明, 野澤孝徳, 塚本佳広, 綿谷崇史, Charles G. Eberhart, 高橋 均, 柿田明美, 藤井幸彦

第46回日本小児神経外科学会(紀尾井カンファレンス、東京都) 2018/6/8-9

びまん性橋グリオーマ(DIPG)に対する摘出術の役割と成績

吉村淳一, 岡田正康, 棗田 学, 大石 誠, 藤井幸彦

第46回日本小児神経外科学会(紀尾井カンファレンス、東京都) 2018/6/8-9

Diffuse midline glioma に対する テモゾロミド感受性は MGMT 発現により規定される: in vitro での検証

棗田 学, 阿部 英明, 岡田 正康, 吉村淳一, 大石 誠, 藤井幸彦

〔図書〕(計1件)

スタンダード小児がん手術 編集 田口
智章、黒田達夫 メディカルビュー社
中枢神経腫瘍 側脳室 pp242-245
2017.8.10 第1版発行 総ページ数 324
ISBN 978-4-7583-0465-8 C3047

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉村 淳一 (YOSHIMURA Junichi)
新潟大学・医歯学総合病院脳神経外科・特
任教授
研究者番号：60419330

(2) 研究分担者

藤井 幸彦 (FUJII Yukihiro)
新潟大学・脳研究所脳神経外科学分野・教
授
研究者番号：40283014

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()