

令和元年9月2日現在

機関番号：33920

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19976

研究課題名(和文)新たな髄膜腫細胞株・動物モデルの樹立と髄膜腫に対する新規薬剤治療法の評価

研究課題名(英文) Establishment of a new cell line and animal model of meningioma

研究代表者

岩味 健一郎(Iwami, Kenichiro)

愛知医科大学・医学部・講師

研究者番号：80534841

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：研究者の転勤に伴って所属研究施設の設備が大幅に変更となり、1)愛知医科大学での動物実験に向けた研究環境構築、2)福島県立医科大学での脳腫瘍と脳白質の基礎研究、3)手術患者の背景調査を行った。1)に関し、腫瘍検体を匿名化して研究用に凍結保存するバイオバンクのシステム構築を行い、これを運用開始した。摘出した脳腫瘍をマウスへ移植するための環境整備も推進したが、細胞株樹立までを期間内には達成できなかった。2)に関しては、髄膜腫・神経鞘腫・神経膠腫において特徴あるRNA発現を見出すことができ、脳白質解剖についても新規治験を得た。3)に関し、頭蓋底手術を行った患者における術式の分類を行い英文で報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

当初の目的である髄膜腫細胞株樹立には至らなかったが、髄膜腫を含む脳腫瘍において特徴的なRNA発現の発見に至り、脳腫瘍に対する免疫治療法の開発につながるものと考え、現在も研究を継続している。脳腫瘍手術において脳白質解剖の知識は不可欠であるが、この脳白質解剖を効率的に行うための新規の脳献体処理方法を考案できたことは、脳腫瘍治療の進歩に大きく貢献すると考えられる。患者背景調査から新たな頭蓋底手術手技分類を考案するに至り、より安全な手術治療の実施が可能となれば脳腫瘍・頭蓋底腫瘍患者への貢献は大きいものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Because of the transfer of leading researcher, the research plan was changed and classified as follows: 1) construction of a research environment for animal experiments at Aichi Medical University, 2) basic research for brain tumor specimens and brain white matter at Fukushima Medical University, and 3) background research on the patients who underwent tumor removal. Regarding 1), the "Biobank" system, a cryopreservation system of tumor tissues, was carried out. We also promoted to start the transplanion of the removed brain tumor cells into mice, but we could not achieve the establishment of cell lines. As for 2), we found characteristic RNA expression particularly in meningioma, schwannoma and glioma. We also established a new method for the preparation of the brain specimen to perform fiber dissection. With regard to 3), we analyzed the surgical procedures and we reported a new classification about skull base surgery.

研究分野：頭蓋底腫瘍

キーワード：脳腫瘍 頭蓋底腫瘍 RNA 脳白質解剖

## 1. 研究開始当初の背景

脳腫瘍の基礎研究を行う上で、腫瘍の細胞株や動物モデルが必須となる。頭蓋底腫瘍の代表である髄膜腫に関しては、実際の臨床像を反映した細胞株や動物モデルがほとんどなく、この開発を行うことで、新たな薬剤治療開発などを効率的に行うシステムの構築が可能と考えられた。とくに研究開始当初に勤務していた前任地では脳腫瘍摘出術者と基礎研究を行う大学院生と技官の役割分担にて患者から摘出した腫瘍検体を速やかにマウス体内へと移植し、培養することで細胞株樹立を行っていく環境が整備されていた。

## 2. 研究の目的

研究開始間もなく転勤となってしまったため、当初の計画を変更しながら研究実施することが求められた。転勤先の施設にて細胞株モデルの樹立研究を行うためには、摘出腫瘍検体を匿名化して保存する制度から樹立する必要があり、制度樹立までの期間中に脳腫瘍治療に対する新規の治療法開発というより大きな目標達成へと研究を継続できるよう、研究目的を(1)脳腫瘍動物実験を行うための環境整備、(2)福島県立医科大学で着手していた脳腫瘍摘出標本の調査を継続し脳腫瘍の発生・悪化メカニズムの解明、同じく福島県立医科大学にて着手していた脳白質解剖の解析、(3)腫瘍摘出時の手術手技の検討、の三項目とした。

## 3. 研究の方法

(1) 愛知医科大学医学部附属病院で摘出された腫瘍検体を匿名化して、今後の研究に利用可能とする制度の整備を行い、腫瘍検体の研究利用を可能とする。腫瘍細胞株樹立に必要なその他の環境整備も行い、細胞株樹立研究を行う。

(2) 福島県立医科大学で保蔵された髄膜腫・神経鞘腫・神経膠腫において、RNA 発現の解析を行い、腫瘍の種類や患者背景、悪性度等に応じて特徴的な RNA 発現の変化が見られないか検討する。RNA 発現は患者背景と既知の目的 RNA との間で特徴的な関連がないか調べるとともに、網羅的な解析も行って腫瘍の発生や悪性化などの機構に關与するものを検索し、その後免疫染色で蛋白質レベルでの発現の増加・減少も確認する。脳の白質解剖については、異なる条件で処理された脳検体の組織学的な解析を行い、白質線維を観察するのに最適な処理条件を検討することとした。

(3) 腫瘍切除手術の内容を後方視的に検討して、手術手技や手術成績の検討を行う。

## 4. 研究成果

(1) 愛知医科大学医学部附属病院で手術切除をうけた腫瘍検体につき、事前に同意を得て研究目的で検体を保存する「バイオバンク」という制度が実用化し、2017年から運用を開始した。本制度を用いて研究目的に使用可能な脳腫瘍検体が多数採取保存された。平行して動物実験に必要な設備の準備も進め、移植手技の訓練なども行ったが、研究期間内に移植実験まで到達することができなかった。

(2) 髄膜腫に関してはとくに悪性度や再発の有無と RNA 発現の関連を検討したが、特徴的な傾向は指摘できなかった。神経鞘腫に関しては、神経線維腫 症 2 型の有無を含む患者背景と RNA 発現の関連を調査した。その結果、患者年齢と嚢胞の有無に関して RNA 発現に緩やかな差異を指摘することが出来た。髄膜腫・神経鞘腫・神経膠腫の検体に関して網羅的な RNA 発現解析も行い、複数の RNA が特徴的な発現上昇を示していることを発見した。特定の細胞間接着因子はとくに髄膜腫 で高い発現を示し、正常組織では発現量が低いことを免疫染色でも確認しており、今後の髄膜腫免疫治療の良い標的分子になると考え研究を継続している。脳の白質解剖については、最適な脳検体凍結条件を見出し、現在論文投稿中である。

(3) 腫瘍切除術の解析を行うなかで、とくに稀な疾患である頭頸部悪性腫瘍が我々の施設で多く治療されていることが判明した。さらにその術式内容より、経頭蓋蝶形骨洞開放が多用されており、本手技の記述は過去にないため、体系的な手技の分類を行って英文誌へ報告を行った。さらに頭頸部悪性腫瘍の浸潤様式についても原発部位によって特徴的な傾向を見出すに至り現在論文を投稿中である。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 1 件)

Iwami K, Fujii M, Kishida Y, Jinguji S, Yamada M, Bakhit M, Nishio N, Fujimoto Y, Ogawa T, Takanari K, Kamei Y, Saito K Role of transcranial sphenoidotomy in skull base surgery: Classification of surgical techniques based on the surgical anatomy of the sphenoid sinus. *J Neurosurg*. 2018 in press 査読有

[学会発表] (計 2 件)

Kenichiro IWAMI, Masazumi FUJII, Kiyoshi SAITO Role of transcranial sphenoidotomy in skull base surgery 2019 Annual Scientific Meeting of American Association of Neurological Surgeons, San Diego, April 15, 2019

岩味健一郎、藤井正純、岸田悠吾、丸尾貴志、藤本保志、高成啓介、亀井譲、高安正和、齋藤清 内頭蓋底から見た副鼻腔 副鼻腔を利用した経頭蓋手術について 第 30 回日本頭蓋底外科学会

[図書] (計 7 件)

岩味健一郎、藤井正純 大脳白質解剖応用編 大脳白質解剖入門 p115-123 大阪メディカ出版 2019

岩味健一郎、齋藤清 XII-62 Anterior interhemispheric approach, anterior craniofacial approach 脳神経外科臨床マニュアル 第 5 版 端和夫・三國信啓 編 東京丸善出版 2018

岩味健一郎 専門医に求められる最新の知識 脳腫瘍 頭蓋底手術 Up to date 脳神経外科速報 28 巻 2018 年 8 月号 p792-799 大阪 メディカ出版 2018

岩味健一郎 頭蓋内病変の診断と治療 - 感覚器障害を有する症例を中心に -  
ENTONI No.221 2018年7月 編集企画:曾根三千彦 全日本病院出版会

岩味健一郎、齋藤 清 Transbasal approach カダバーと動画で学ぶ頭蓋底アプローチ  
栗栖 薫 監修 / 井川房夫 編著 / 川原信隆 編著 / 後藤剛夫 編著 p70-87 東  
京 中外医学社 2017

岩味健一郎 頭蓋底手術・奥義開陳 頭蓋底手術の神髄を知る 頭頸部癌に対する頭  
蓋底手術 前中頭蓋底一塊切除について 脳神経外科速報 26 巻 2016 年 10 月号  
p1048-1053 大阪 メディカ出版 2016

岩味健一郎、齋藤 清 Orbitozygomatic approach 新 NS NOW No.2 若手脳神経外  
科医が経験したい手術アプローチ 専門医としての第一歩 森田明夫, 伊達 勲, 菊田健  
一郎 p8-21 東京 メジカルビュー社 2015

## 6. 研究組織

### 研究協力者

- (1) 福島県立医科大学脳神経外科 助教 山田 昌幸 (Yamada, Masayuki)
- (2) 福島県立医科大学脳神経外科 准教授 藤井 正純 (Fujii, Masazumi)