

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10856

研究課題名(和文) 膠芽腫の再発形式の予測に有用な分子マーカーの同定

研究課題名(英文) Identification of molecular markers for predicting recurrence pattern of glioblastomas

研究代表者

園田 順彦 (Sonoda, Yukihiko)

山形大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：90302140

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)：初発膠芽腫153例を用い解析を行い、TERTプロモーター変異型は有意に野生型に比較し多発・遠隔再発例が多かった。その他、PTEN遺伝子の欠失、CD133の高発現が遠隔再発に関連する因子として考えられた。またTERTプロモーター変異例ではEGFR、CDKN2A、PTENの異常と強く相関を認めたのに対し、野生型はPDGFR、CDK4、TP53といった別の遺伝子異常と強く相関していた。以上より、TERTプロモーター領域の変異を持った膠芽腫は、多発性・浸潤性に発育し予後不良であり、野生型と比較し全く別の遺伝子異常のプロファイルを持っている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は大多数が局所再発をきたし予後不良とされる、膠芽腫の中で従来まれとされてきた遠隔再発に着目し、再発形式に関与する因子を明らかにしたものである。結果としてPTEN遺伝子異常、TERTp変異、CD133の3つの因子は膠芽腫の再発形式に強く関与していることを初めて明らかにした。本研究により、膠芽腫の後療法は現在局所再発のみを対象に行われているが、今後上記3因子をもつ腫瘍に関しては、遠隔再発を念頭においた治療を行うなど、今後の個別化医療につながる可能性が示唆され、社会的意義が大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We analyzed 153 cases of primary glioblastoma to identify molecular markers associated with pattern of recurrence. TERTp-mutant glioblastoma was strongly associated with multifocal/distant lesions. TERTp mutations, the expression of CD133, and PTEN deletion were significantly associated with multifocal lesions. TERTp mutations were positively correlated with EGFR amp/gain, CDKN2A deletion, and PTEN deletion; however, these mutations were negatively correlated with PDGFR amp/gain, CDK4 gain and TP53 deletion. Less aggressive glioblastoma with TERTp wild type may be a distinct clinical and molecular subtype of IDH wild type GBM.

研究分野：脳神経外科

キーワード：膠芽腫 再発形式 CD133 TERT PTEN 生存期間

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膠芽腫は脳腫瘍の中で最も予後不良である難治性疾患であり、30年間予後の改善が得られていない。

2. 研究の目的

膠芽腫の再発形式に關する因子を明らかにし膠芽腫患者の予後改善を目指す。

3. 研究の方法

(1) 膠芽腫患者 167 例より得られた腫瘍標本、画像データを統合的解析し、再発形式に關する因子を明らかにする。特に分子マーカーCD133とMRI画像におけるSubventricular zone(SVZ)との關係に着目し研究を行った。

(2) 膠芽腫患者 153 例を対象に、TERT変異が再発形式に關するか否かを解析した。またTERT変異の有無が他の遺伝子異常とどのように關係しているかを検討した。

4. 研究成果

研究テーマ 1

(1) 膠芽腫患者のMRI画像による4型分類をおこなった(Fig.1)。

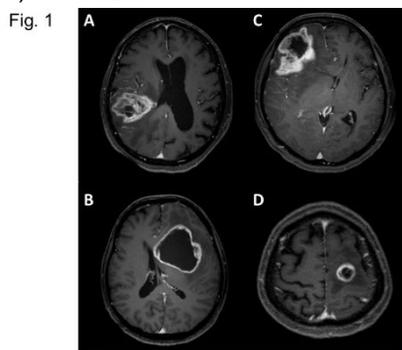
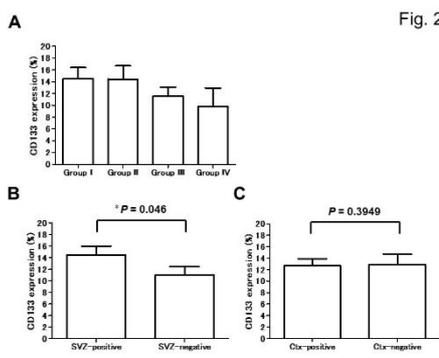


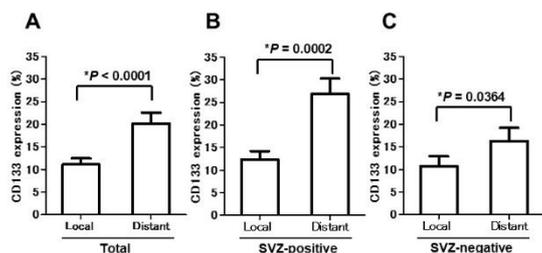
Fig. 2 (2) 膠芽腫患者の各 Group における CD133 の発現



CD133の発現はGroup I, IIがIII, IVより高値でありSubventricular zone(SVZ)の關与がCD133の発現に關与している可能性が示唆された(Fig.2)

(3) 腫瘍のSVZの關与と再発形式

Fig. 3

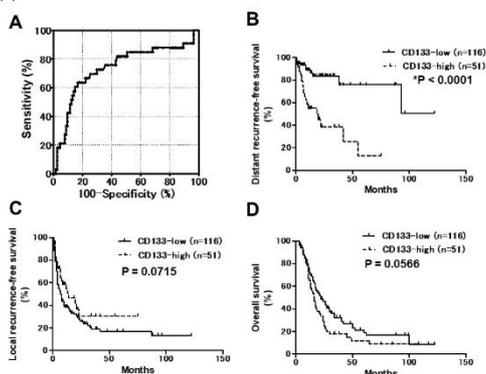


SVZに存在している膠芽腫は遠隔再発の頻

度が有意に高かった(Fig.3)

(4) CD133 の発現と膠芽腫患者の生存期間

Fig. 4



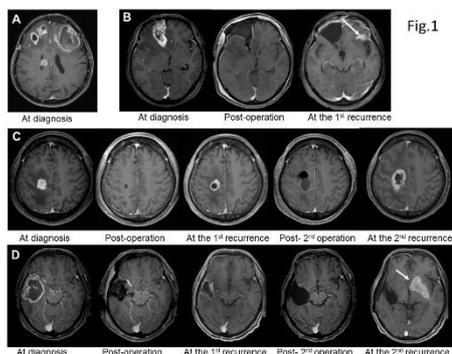
CD133 の発現が高い患者群は低い患者群と全生存期間において差を認めなかったが、遠隔再発までの期間が有意に短かった (Fig.4)

研究テーマ 1 まとめ

多変量解析あるいは傾向スコアマッチングをおこなうと CD133 の発現のみが有意に再発形式に
関与していた。

研究テーマ 2

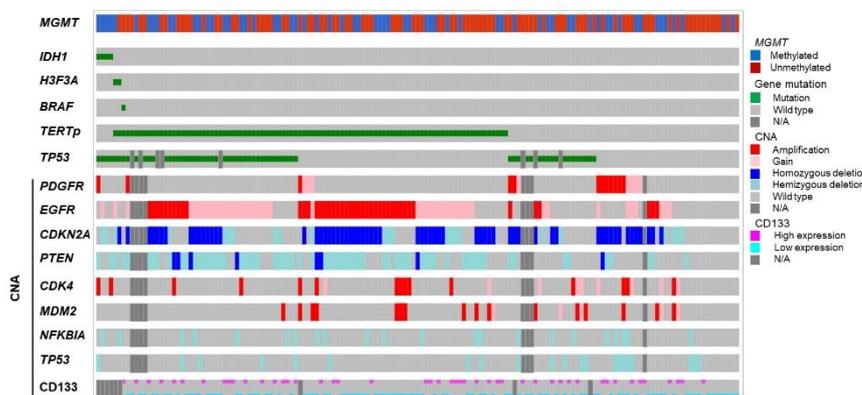
(1) 膠芽腫の再発形式



膠芽腫の再発形式を初回再発のみならず、診断時、初回再発時、2 回目再発時も検討した(Fig.1)。

(2) TERT 変異と他の遺伝子異常パターンの解析

Fig.2



TERTp 変異例では EGFR 遺伝子異常、CDKN2A 欠失、PTEN 欠失と相関していた。一方 TERTp 野生型
では PDGFR 増幅、CDK4 増加、TP53 欠失と相関していた(Fig.2)。

(3) TERT 変異と MGMT メチル化の膠芽腫患者に対する生存期間の影響

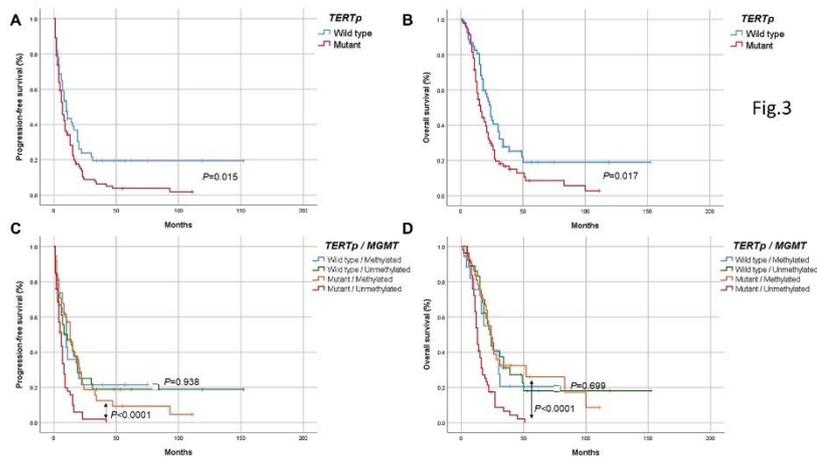


Fig.3

TERT 変異型膠芽腫患者は無増悪生存期間、全生存期間ともに TERT 野生型膠芽腫患者より不良であった。MGMT 遺伝子のプロモーター領域での非メチル化患者は TERT 変異型で著しく予後不良であった(Fig.3)。

研究テーマ 2 まとめ

TERTp 変異をもつ膠芽腫は多発病変・遠隔再発が多く予後不良であった。変異群と野生型群では分子生物学的な異常のパターンが異なっており、独立したサブタイプである可能性が示唆された。

全体のまとめ

膠芽腫の再発形式を予測する分子マーカーとして CD133、TERT プロモーター遺伝子 PTEN 遺伝子を同定した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamaki T, Shibahara I, Matsuda KI, Kanemura Y, Konta T, Kanamori M, Yamakawa M, Tominaga T, Sonoda Y.	4. 巻 146(3)
2. 論文標題 Relationships between recurrence patterns and subventricular zone involvement or CD133 expression in glioblastoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neuro-oncol	6. 最初と最後の頁 489-499
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11060-019-03381-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Matsuda KI, Sakurada K, Nemoto K, Kayama T, Sonoda Y.	4. 巻 21
2. 論文標題 Treatment outcomes of hypofractionated radiotherapy combined with temozolomide followed by bevacizumab salvage therapy in glioblastoma patients aged > 75 years.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Int J Clin Oncol.	6. 最初と最後の頁 820-825
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10147-018-1298-z.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kikuchi Zensho, Shibahara Ichijo, Yamaki Tetsu, Yoshioka Ema, Shofuda Tomoko, Ohe Rintaro, Matsuda Ken-ichiro, Saito Ryuta, Kanamori Masayuki, Kanemura Yonehiro, Kumabe Toshihiro, Tominaga Teiji, Sonoda Yukihiko	4. 巻 2
2. 論文標題 TERT promoter mutation associated with multifocal phenotype and poor prognosis in patients with IDH wild-type glioblastoma	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuro-Oncology Advances	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ooajnl/vdaa114	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件（うち招待講演 2件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 菊池善彰 柴原一陽 山木哲 吉岡絵麻 正札智子 大江倫太郎 松田憲一朗 齋藤竜太 金森政之 金村米博 隈部俊宏 富永悌二 園田順彦
2. 発表標題 膠芽腫におけるTERTp変異の臨床的意義
3. 学会等名 第38回日本脳腫瘍学会学術集会 2020年
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 園田順彦
2. 発表標題 WHO2017以後の悪性神経膠腫患者の正確な診断と予後予測
3. 学会等名 第25回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菊池善彰 金村米博 山木哲 松田憲一朗 金森政之 大江倫太郎 富永悌二 園田順彦
2. 発表標題 TERT野生型膠芽腫の臨床像
3. 学会等名 第38回日本脳腫瘍病理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菊池善彰 山木哲 柴原一陽 松田憲一朗 金村米博 大江倫太郎 金森政之 隈部俊宏 富永悌二 園田順彦
2. 発表標題 膠芽腫におけるTERTp変異の臨床的意義
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第79回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菊池善彰 柴原一陽 山木哲 吉岡絵麻 正札智子 大江倫太郎 松田憲一朗 齋藤竜太 金森政之 金村米博 隈部俊宏 富永悌二 園田順彦
2. 発表標題 膠芽腫におけるTERTp変異の臨床的意義
3. 学会等名 第38回日本脳腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 園田順彦
2. 発表標題 WHO2017以後の悪性神経膠腫患者の正確な診断と予後予測
3. 学会等名 第25回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菊池善彰 金村米博 山木哲 松田憲一朗 金森政之 大江倫太郎 富永悌二 園田順彦
2. 発表標題 TERTp野生型膠芽腫の臨床像
3. 学会等名 第38回日本脳腫瘍病理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菊池善彰 山木哲 柴原一陽 松田憲一朗 金村米博 大江倫太郎 金森政之 隈部俊宏 富永悌二 園田順彦
2. 発表標題 膠芽腫におけるTERTp変異の臨床的意義
3. 学会等名 日本脳神経外科学会総会 第79回学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山木 哲
2. 発表標題 膠芽腫の再発形式予測の為のMRIおよび分子マーカーを用いた統合解析
3. 学会等名 第37回日本脳腫瘍病理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山木 哲
2. 発表標題 膠芽腫の再発形式予測の為のMRIおよび分子マーカーを用いた統合解析
3. 学会等名 日本脳神経外科学会 第78回学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山木 哲
2. 発表標題 膠芽腫の再発形式予測の為のMRIおよび分子マーカーを用いた統合解析
3. 学会等名 第20回 日本分子脳神経外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Testu Yamaki
2. 発表標題 Prediction of glioblastoma distant recurrence using magnetic resonance imaging and molecular marker analysis
3. 学会等名 ASNO 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 園田順彦
2. 発表標題 術前MRI画像分類の再発形式と予後予測に対する有用性
3. 学会等名 第41回日本脳神経CI学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 園田順彦
2. 発表標題 膠芽腫の病態 - 臨床医が行う研究 -
3. 学会等名 第32回奈良脳神経ネットワーク研究会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 園田順彦
2. 発表標題 悪性神経膠腫の遠隔再発に関する研究 臨床研究から分子生物学的研究まで
3. 学会等名 第18回分子脳神経外科学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関