

研究種目：基盤研究（B）
研究期間：2007～2010
課題番号：19300123
研究課題名（和文） 脳腫瘍の形態・遺伝子分類の確立—腫瘍の生物活性をよく反映する病理診断をめざして

研究課題名（英文） Establishment of morphogenetic classification of brain tumor:
Aiming at better pathological diagnosis based on tumor biology

研究代表者

中里 洋一（NAKAZATO YOICHI）
群馬大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：10106908

研究代表者の専門分野： 神経病理学

科研費の分科・細目： 神経科学・ 神経解剖学・ 神経病理学

キーワード： 脳腫瘍, 画像解析, 遺伝子異常, 病理診断, 生物活性

1. 研究計画の概要

脳腫瘍の診断、治療、学術研究を進歩させるためには、正確な診断が不可欠である。従来の診断に用いてきた形態学に基づいた分類法は、腫瘍の生物学的特性や遺伝子発現を必ずしも反映していなかった。そこで、本研究ではヒト脳腫瘍の組織ライブラリーを用いて、形態と遺伝子の2つの観点から、腫瘍の持っている生物学的活性を正しく反映する新しい分類「形態・遺伝子分類」を構築し、より良い病理診断の基礎を確立しようとしている。これまでの研究成果から、脳腫瘍の細胞形態、遺伝子の発現、生物学的特性の間には特定の関係があることが、次々と明らかになってきている。本研究では、日本人の腫瘍組織ライブラリーを研究対象として、形態の特徴と遺伝子発現の2つのパラメーターから、腫瘍の生物学的特徴との相互関係を統計学的手法を用いて明らかにし、これを基礎として新たな脳腫瘍分類、すなわち「形態・遺伝子分類」を構築する計画である。

2. 研究の進捗状況

脳腫瘍組織・細胞の形態、形質発現、遺伝子異常の観点から、脳腫瘍の特性を解析してきた。またモデル動物を使った解析も追加して、ヒト腫瘍との比較を試みている。脳腫瘍分類の検討も行いその問題点を指摘してきた。さらに、腫瘍発生母細胞の解析を進めて一定の成果を納めている。

(1) 脳腫瘍の症例を関連施設より収集し、病理学的ならびに臨床的解析をおこなった。症例はデータベースに登録し、病理標本作製をして臨床的ならびに病理学的解析を行

ない、特徴のある症例については学会報告・論文発表を行った。

(2) びまん性膠腫および毛様突起星細胞腫の腫瘍細胞について、形態学的、免疫組織化学的ならびに細胞遺伝学的解析を行ない、この腫瘍の組織学的分類に関する問題点を明らかにした。

(3) グリオーマの発生母細胞に関する解析を行い、脳内の **Olig2** 陽性細胞が単に **astrocytoma** と **oligodendroglioma** の母細胞であるばかりでなく、**pilocytic astrocytoma** や **glioneuronal tumor** の母細胞としての役割があることも明らかにしてきた。さらに **grade II, III** のグリオーマでは増殖能を持つ細胞の大部分が **Olig2** 陽性であることを示し、この細胞のグリオーマ母細胞としての役割を明らかにした。

(4) 中枢神経系に発生する一群のラブドイド腫瘍を本邦より収集し、その臨床病理学的解析を行ない、本腫瘍群の中には **INI1/hSNF5** 遺伝子の不活性化により発生する異型奇形腫様ラブドイド腫瘍と、この遺伝子異常を伴わない一群が存在し、ともに極めて悪性度の高い脳腫瘍であることを明らかにした。

(5) 世界保健機構との共同研究により、**S100β/v-erbB** トランスジェニックラットに発生する脳腫瘍の病理学的解析を行い、この腫瘍が悪性膠腫、退形成性乏突起膠腫および乏突起膠腫に分類されることを明らかにした。

3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。
(理由)

脳腫瘍の症例収集は順調で、その解析から多くの学会報告、論文発表をすることができた。特にグリオーマについては、基礎的な解析が進み、腫瘍の諸特性が明らかにされ、分類の基礎となる因子が抽出されてきた。発生母細胞に関する研究も *Olig2* を中心として進展している。組織マイクロアレイを用いた解析でも着実に成果が出ている。ラブドイド腫瘍についての研究、動物実験を用いた解析まで研究の幅も広がりを見せている。

4. 今後の研究の推進方策

脳腫瘍の形態・遺伝子分類について多くの基礎データが集積してきたので、これらを反映した分類法モデルを開発し、それを実際の脳腫瘍症例に適用させて、その有効性を検証していく。

5. 代表的な研究成果

(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 21 件)

- ① Rhee W, Ray S, Yokoo H, et al.: Quantitative analysis of mitotic *Olig2* cells in adult human brain and gliomas: implications for glioma histogenesis and biology. *Glia* 57: 510-523, 2009. 査読有
- ② Yokoo H, Tanaka Y, Nobusawa S, Nakazato Y, Ohgaki H: Immunohistochemical and ultrastructural characterization of brain tumors in *S100 beta-v-erbB* transgenic rats. *Neuro-pathology*, 28: 591-598, 2008. 査読有
- ③ Tanaka Y, Sasaki A, Ishiuchi S, Nakazato Y: Diversity of glial cell components in pilocytic astrocytoma. *Neuropathology*, 28: 399-407, 2008. 査読有
- ④ Kinjo S, Hirato J, Nakazato Y: Low grade diffuse gliomas: Shared cellular composition and morphometric differences. *Neuro-pathology*, 28: 455-465, 2008. 査読有
- ⑤ Ishiuchi S, Yoshida Y, Sugawara K, Aihara M, Ohtani T, Watanabe T, Saito N, Tsuzuki K, Okado H, Miwa A, Nakazato Y, Ozawa S: Ca^{2+} -permeable AMPA receptors regulate growth of human glioblastoma via Akt activation. *J Neurosci* 27: 7987-8001, 2007. 査読有

[学会発表] (計 23 件)

- ① Nakazato Y, Tanaka Y, Miyanaga T, Yokoo H, Hirato J: *Olig2*-positive small round cells in glial and glioneuronal tumors. 27th International Congress of the International Academy of Pathology. 2008年10月15日 (Athens, Greece)
- ② 平戸純子、中里洋一: INI-1不活性化の有無からみた中枢神経系 rhabdoid tumor の臨床病理学的特徴. 第26回日本脳腫瘍病理学会 2008年5月24日 (東京都)
- ③ 中里洋一: 改訂された脳腫瘍WHO分類—新しい腫瘍型の病理を中心に—. 第26回日本脳腫瘍病理学会特別講演 2008年5月23日 (東京都)
- ④ 中里洋一、金城佐和子、田中優子: Diffuse astrocytomaの疾患概念と病理学的多様性. 第28回日本脳神経外科コンgresシンポジウム 2008年5月9日 (横浜市)
- ⑤ 中里洋一: オリゴデンドログリオーマ細胞の形態と分化. 第25回日本脳腫瘍病理学会シンポジウム 2007年4月19日 (熊本市)

[図書] (計 10 件)

- ① 中里洋一: 脳腫瘍の組織分類. (編) 河本圭司, 吉田純, 中里洋一: 脳腫瘍臨床病理カラーアトラス第3版, 医学書院, 東京, 2009, pp.7-11.
- ② Kleihues P, Burger PC, Aldape KD, Brat DJ, Biernat W, Bigner DD, Nakazato Y, Plate KH, Giangaspero F, von Deimling A, Ohgaki H, Cavenee WK: Glioblastoma. In: Louis DN, et al.(eds) WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2007, pp.33-49.
- ③ Nakazato Y, Figarella-Branger D, Becker AJ, Scheithauer BW, Rosenblum MK: Papillary glioneuronal tumour. In Louis DN, et al (eds): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th Ed. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2007, pp.113-114,