

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2008

課題番号：19790994

研究課題名（和文） 脳腫瘍幹細胞の局在の解明

研究課題名（英文） Examination into being brain tumor stem cell

研究代表者

中山 則之（NAKAYAMA NORIYUKI）

岐阜大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：30444277

研究成果の概要：ヒト悪性脳腫瘍における脳腫瘍幹細胞の局在についてメチオニン PET（MET-PET）を用いて調査した結果、術前の dynamic-MET-PET が星状細胞系腫瘍と乏突起細胞系腫瘍の鑑別に有用となる可能性が示唆された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,700,000	0	1,700,000
2008 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：脳腫瘍学

1. 研究開始当初の背景

近年、悪性脳腫瘍から腫瘍幹細胞が単離・同定されたとの報告がみられ、我々も同様に神経膠腫由来の腫瘍幹細胞を樹立しえた。そこでヒト悪性脳腫瘍における脳腫瘍幹細胞の局在を明らかにすることで、手術摘出部位や摘出範囲・放射線治療のターゲットを絞ることが出来るのではないかと考えられた。

2. 研究の目的

近年、悪性脳腫瘍から腫瘍幹細胞が単離・同定されたとの報告がみられる。我々は再生医療の研究を経て、国内で初めて神経膠腫由来の腫瘍幹細胞を樹立した。悪性脳腫瘍の真の治療のターゲット

トは、腫瘍全体ではなく腫瘍幹細胞であると考えられることから、患者家族に剖検検体をいただき、全脳において病理学的検索を行い術前後の PET/MRI と比較することにより、ヒト悪性脳腫瘍における脳腫瘍幹細胞の局在を明らかにするだけでなく、手術摘出部位・放射線治療のターゲットを絞る。

3. 研究の方法

我々は、ヒト脳腫瘍手術摘出組織において神経幹細胞の未分化マーカーである CD133 の免疫染色に成功し、剖検検体の中からも CD133 陽性の細胞塊を発見した。脳腫瘍幹細胞同定の技術と PET / MRI を用いた診断技術およびニューロナビゲーションシステムを用いた最新

の脳腫瘍摘出術をもって本研究を遂行する。

具体的には、予め PET / MRI にて腫瘍境界等をコンピューター処理し、手術前に摘出部位を決定しておく。手術により各部位を別々に摘出し、培養・同定・病理学的検索を行う。すべて現有のシステムで可能である。剖検検体が得られた場合は、術前後の PET / MRI と CD133 陽性細胞の病理所見を比較して脳腫瘍幹細胞の局在を明らかにする。

また、メチオニン PET を用いた脳腫瘍の悪性度・浸潤度の評価を併せて行う。我々の経験から脳腫瘍幹細胞は従来の FDG PET, Enhanced MRI にて評価されているものより更に広範に正常脳に浸潤しているものと考えられる。今後メチオニン PET を用いた手術前診断が脳腫瘍幹細胞の浸潤評価に有用か併せて研究を遂行する。

4. 研究成果

平成 19 年度中にメチオニン PET を用いた神経腫瘍における悪性度および浸潤度を手術前に評価できる事を明らかにした(論文)。しかしながら脳腫瘍幹細胞の局在について摘出標本を用いて検討したが、術後の脳機能を温存するため腫瘍辺縁を含めた広範囲な全摘出症例は少数となったこと、また術中の脳偏位により摘出標本とナビゲーションシステムとの整合性が困難となったことなどから、摘出標本自体からの腫瘍幹細胞の局在に関しては結論を得られなかった。

次にメチオニン PET (MET-PET) と MRI にて術前に腫瘍境界などをコンピューター処理し、MET-PET の集積度と脳腫瘍幹細胞の局在について相関性があるか病理学的検討を行ったが、これについても MET-PET の集積度と腫瘍の悪性度の相関は得られるものの腫瘍幹細胞の局在に関しては結論を得るに至らなかった。

また MET-PET を用いて脳腫瘍の浸潤程度の評価を併せて施行したが、この中で特に dynamic-MET-PET についてこれが腫瘍の鑑別や悪性度診断に有用となるか検討した。その結果、星状細胞系腫瘍では、膠芽腫で統計学的に有意な MET の経時的な集積の低下がみとめられたが、退形成性星細胞腫とびまん性星細胞腫では平均値としては低下傾向を示すものの、標準偏差が大きく統計学的有意差はみとめられなかった。一方、乏突起細胞系腫瘍では、退形成性乏突起膠腫と乏突起膠腫のいずれも統計学的に有意な MET の経時的集積低下をみとめた。今回悪性度による差異はみられなかった。

この結果から術前の dynamic-MET-PET が星状細胞系腫瘍と乏突起細胞系腫瘍の鑑別に有用となる可能性が示唆された。この研究成果は医学誌に掲載されることとなっている。

Summary of MUR in each phase with each tumor group

	First phase	Second phase	Third phase	P
Astrocytic tumor				
Glioblastoma	3.05 ± 1.11	2.88 ± 1.02	2.80 ± 1.01	0.028
Anaplastic astrocytoma	2.53 ± 1.57	2.26 ± 1.20	2.19 ± 1.17	0.194
Diffuse astrocytoma	2.28 ± 0.82	2.21 ± 0.81	2.11 ± 0.81	0.467
Oligodendroglial tumor				
Anaplastic oligodendroglioma	3.21 ± 1.17	2.91 ± 0.97	2.71 ± 0.95	0.001
Oligodendroglioma	3.36 ± 1.45	2.89 ± 1.21	2.59 ± 1.03	0.007
Ordinary meningioma	2.86 ± 1.33	2.57 ± 1.26	2.4 ± 1.18	0.009
Malignant lymphoma	2.95 ± 1.03	3.02 ± 1.05	3.08 ± 1.14	0.840

MUR: MET uptake ratio = Max-SUV of the tumor / Max-SUV of the contralateral normal gray matter. First phase: static MET-PET scan from five to fifteen minutes after intravenous injection. Second phase: static MET-PET scan from fifteen to twenty five minutes after intravenous injection. Third phase: static MET-PET scan from twenty five to thirty five minutes after intravenous injection.

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 9 件)

①Kato T, Shinoda J, Nakayama N, Miwa K, Okumura A, Yano H, Yoshimura S, Maruya

ma T, Muragaki Y, Iwama T. Metabolic Assessment of Gliomas Using 11C-Methionine, [18F] Fluorodeoxyglucose, and 11C-Choline Positron-Emission Tomography. AJNR Am J Neuroradiol. 29(6) 1176-82 2008 査読有り

② Yamakawa H, Yoshimura S, Enomoto Y, Nakayama N, Iwama T. Aneurysm arising from the cortical segment of the superior cerebellar artery: a case report and review of the literatures. Surgical Neurology. 70(4) 421-424 2008 査読有り

③ Kato T, Shinoda J, Oka N, Miwa K, Nakayama N, Yano H, Maruyama T, Muragaki Y, Iwama T. Analysis of 11C-methionine uptake in low-grade gliomas and correlation with proliferative activity. AJNR Am J Neuroradiol. 29(10) 1867-71 2008 査読有り

④ 吉村紳一, 山田清文, 榎本由貴子, 中山則之, 大江直行, 矢野大仁, 岩間亨. 破裂脳動脈瘤におけるEBMの解釈と治療選択. 脳神経外科ジャーナル別冊 特集脳血管障害におけるEBM. 17 (11) 850-854 2008 査読有り

⑤ 矢野大仁, 梅村 淳, 中山則之, 大江直行, 八十川雄図, 林 祐一, 保住 功, 岩間亨: 淡蒼球内節刺激術が奏功した有棘赤血球舞踏病の1例. 日本定位・機能神経外科学会機関誌 機能的脳神経外科 47(1): 74-75, 2008 査読有り

⑥ 矢野大仁, 梅村 淳, 中山則之, 大江直行, 八十川雄図, 林 祐一, 保住 功, 犬塚 貴, 岩間 亨: 淡蒼球内節刺激術が奏功した有棘赤血球舞踏病の1例. 日本定位・機能神経外科学会機関誌 機能的脳神経外科 47(2): 114-118, 2008 査読有り

⑦ Kato T, Nakayama N, Yasokawa Y, Okumura A, Shinoda J, Iwama T: Statistical image analysis of cerebral glucose metabolism in patients with cognitive impairment following diffuse traumatic brain injury. J Neurotrauma 24: 919-926, 2007 査読有り

⑧ Yasokawa YT, Shinoda J, Okumura A, Nakayama N, Miwa K, Iwama T: Correlation between diffusion-tensor magnetic resonance imaging and motor-evoked potential in chronic severe diffuse axonal injury. J Neurotrauma 24: 163-173, 2007 査読有り

⑨ Nakashima T, Nakayama N, Miwa K, Okumura A, Soeda A, Iwama T: Focal brain glucose hypometabolism in patients with neuropsychologic deficits after diffuse axonal injury. AJNR Am J Neuroradiol 28: 236-242, 2007 査読有り

[学会発表] (計 25 件)

① 矢野大仁, 中山則之, 大江直行, 三輪和弘, 竹中俊介, 篠田 淳, 岩間 亨. GliomaにおけるPETとchemical shift imagingの解析. 第26回日本脳腫瘍学会 2008.12.2 松山

② 大江直行, 矢野大仁, 中山則之, 岩間亨. 当施設における髄芽腫の治療成績. 第26回日本脳腫瘍学会 2008.12.1 松山

③ 中山則之, 矢野大仁, 大江直行, 岩間亨. Radiation-induced brain tumorの2例. 第26回日本脳腫瘍学会 2008.11.30 松山

④ 大江直行, 矢野大仁, 中山則之, 岩間亨. 側脳室内腫瘍に対する最近の治療成績. 第13回日本脳腫瘍の外科学会 2008.10.21 大阪

⑤ 中山則之, 高木俊範, 矢野大仁, 大江直行, 岩間 亨. 脳動静脈奇形を合併した退形成性乏突起膠腫の1例. 第13回日本脳腫瘍の外科学会 2008.10.20 大阪

⑥ 矢野大仁, 大江直行, 中山則之, 岩間亨. 再発髄膜種の摘出術. 第13回日本脳腫瘍の外科学会 2008.10.20 大阪

⑦ 中山則之, 矢野大仁, 大江直行, 岩間亨. GliomaのPET tumorsの鑑別について. 第31回日本脳神経CI学会総会 2008.2.21 東京

⑧ 中山則之, 矢野大仁, 大江直行, 加藤貴之, 三輪和弘, 篠田 淳, 岩間 亨. Pleomorphic xanthoastrocytoma (PXA)のPET所見について. 第25回日本脳腫瘍学会 2007.12.10 東京

⑨ 加藤貴之, 岡 直樹, 三輪和弘, 篠田 淳, 中山則之, 矢野大仁, 大江直行, 丸山隆志, 村垣善浩. 11C-methionine PETを用いたGliomaの浸潤度の評価. 第25回日本脳腫瘍学会 2007.12.10 東京

⑩ 篠田 淳, 加藤貴之, 中山則之, 三輪和弘, 矢野大仁, 奥村 歩, 丸山隆志, 村垣善浩. 11C-methionine PETによるgliomaの生物学的性質の解析と評価. 第25回日本脳腫瘍学会 2007.12.9 東京

⑪ 大江直行, 矢野大仁, 中山則之, 岩間亨. 胚細胞性腫瘍の臨床学的検討-過去10年を振り返って. 第25回日本脳腫瘍学会 2007.12.9 東京

⑫ 矢野大仁, 大江直行, 中山則之, 三輪和弘, 篠田 淳, 岩間 亨. 当科におけるEpendymomaの臨床病理像と治療成績. 第25回日本脳腫瘍学会 2007.12.9 東京

⑬ Yano H, Umemura A, Nakayama N, Ohe N, Yasokawa Y, Yoshimura S, Hayashi Y, Hozumi I, Inuzuka T, Iwama T. Deep brain stimulation for medically intractable chorea-acanthocytosis: case report. The 12th Asian Australasian Congress of Neurological Surgeons/World Federation of

Neurosurgical Societies, the 13th Interim Meeting. 2007.11.19 Nagoya

⑭ 中山則之, 矢野大仁, 大江直行, 岩間亨. 短期間で局所再発増大を来した脊索腫の一例. 第12回日本脳腫瘍の外科学会 2007.11.3 神戸

⑮ 大江直行, 矢野大仁, 中山則之, 山川春樹, 吉村紳一, 岩間亨. 悪性転化を来した再発髄膜腫の臨床学的検討. 第12回日本脳腫瘍の外科学会. 2007.11.3 神戸

⑯ 矢野大仁, 大江直行, 中山則之, 岩間亨. 脳深部腫瘍摘出術における術中Fluorescein-Na 静脈内投与の有効性について. 第12回日本脳腫瘍の外科学会. 2007.11.2 神戸

⑰ 山内圭太, 八十川雄図, 山川春樹, 中山則之, 大江直行, 矢野大仁, 岩間亨. 治療に難渋した en plaque meningioma の1例. 第73回日本脳神経外科学会中部支部学術集会. 2007.10.13 金沢

⑱ 中山則之, 矢野大仁, 大江直行, 岩間亨. 下肢の位置覚失認を後遺した一側頭頂葉病変の3例. 第66回社団法人日本脳神経外科学会総会. 2007.10.5 東京

⑲ 大江直行, 矢野大仁, 中山則之, 山川春樹, 吉村紳一, 岩間亨. Atypical/anaplastic meningioma の臨床病理的検討. 第66回社団法人日本脳神経外科学会総会. 2007.10.4 東京

⑳ 山川春樹, 山田清文, 榎本由貴子, 中山則之, 大江直行, 矢野大仁, 吉村紳一, 服部達明, 岩間亨. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage における静脈灌流パターン—Aneurysmal SAH と比較して—. 第66回社団法人日本脳神経外科学会総会. 2007.10.4 東京

㉑ 奥村歩, 篠田淳, 岡直樹, 加藤貴之, 中島利彦, 中山則之, 岩間亨. FDG-PET を用いた遷延性意識障害の概念の構築. 第16回日本意識障害学会. 仙台, 2007.8.5

㉒ 矢野大仁, 大江直行, 林真也, 中山則之, 岩間亨, 三輪和弘, 加藤貴之, 篠田淳. 定位放射線治療を行った上衣腫症例の検討. 第16回日本定位放射線治療学会. 2007.7.27 東京

㉓ 中山則之, 大江直行, 山内圭太, 八十川雄図, 山川春樹, 矢野大仁, 吉村紳一, 岩間亨. 高齢者の転移性脳腫瘍-原発不明癌の2例-. 第10回岐阜県脳神経外科懇話会. 2007.5.26 岐阜

㉔ 岩間亨, 吉村紳一, 矢野大仁, 大江直行, 中山則之: 頭蓋咽頭腫の外科治療-安全かつ確実な surgical radicality を目指して-. 第27回中部地区脳神経血管内手術懇話会. 2007.4.7 名古屋

㉕ 岩間亨, 吉村紳一, 矢野大仁, 山川春樹,

大江直行, 中山則之, 榎本由貴子, 秋達樹, 山田清文. 中大脳動脈 large aneurysm に対する clipping 術. 第36回日本脳卒中の外科学会. 2007.3.23 福岡

[図書] (計1件)

① 矢野大仁, 大江直行, 中山則之, 吉村紳一, 岩間亨. 脳深部腫瘍摘出術における術中 fluorescein-Na 静脈内投与の有効性について. 脳腫瘍の外科-基本と挑戦-甲村英二編. P77-86, メディカ出版, 大阪, 2008

[その他]

ホームページ等

<http://www.med.gifu-u.ac.jp/neurosurgery/>

6. 研究組織

(1) 研究代表

中山則之 (NAKAYAMA NORIYUKI)

岐阜大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 30444277

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号:

