

令和 5 年 5 月 9 日現在

機関番号：11401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K16823

研究課題名（和文）IDH-wildtype gliomaにおける悪性化機構の解明

研究課題名（英文）Elucidation of malignant transformation mechanism in IDH-wildtype glioma

研究代表者

小野 隆裕（Ono, Takahiro）

秋田大学・医学系研究科・講師

研究者番号：80620690

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）：IDH-wildtype（IDHwt）gliomaは最も頻度の高い髄内腫瘍で、WHO分類では全て最悪性のglioblastoma（GBM）と診断される。一方、臨床的には緩徐に増大する症例が存在する。本研究では緩徐増大期の腫瘍と典型的GBMの分子性粒学的所見を比較し、悪性化に関わる因子を探索した。結果、緩徐増大期の腫瘍はMAPK経路の異常を除いてGBMの分子生物学的特徴を欠いており、このような差異が悪性化に関連すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

IDH-wildtype gliomaではMAPK経路、TP53経路、RB経路の活性化のほか、EGFR増幅、TERTプロモーター変異、Chr.7+/10-といった様々な遺伝子異常が報告されている。一方、生物学的に、これらの遺伝子異常が同時多発的に生じるとは考えにくい。

本研究の結果において、IDHwt gliomaは少なくともMAPK経路の活性化単独では悪性化せず、その他のがん化経路の活性化や遺伝子異常との併存によって、悪性化を来すものと考えられた。本腫瘍群の悪性化の機序を解明するうえで、重要な結果であると言える。

研究成果の概要（英文）：IDH-wildtype（IDHwt）gliomas are the most common intramedullary tumors and are classified into glioblastoma（GBM）according to the current WHO classification. On the other hand, clinically, there are cases with indolent clinical course. In this study, we compared the molecular pathological findings of IDHwt indolent diffuse glioma and typical GBM to explore the clinical factors for malignant transformation. We found that the indolent type tumors lacked the molecular features of GBM, except for MAPK pathway alterations. Such differences were associated with the glioma malignant transformation.

研究分野：脳腫瘍病理

キーワード：IDH-wild-type glioma PI3K/MAPK pathway EGFR amplification TERT promoter mutation Gain of chromosome 7 Loss of chromosome 10

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

IDH-wildtype (IDHwt) glioma は最も頻度の高い髄内腫瘍で、現在の WHO 分類では全て最悪性の glioblastoma (GBM) と診断される。典型的な GBM は急速に増大する一方、臨床的には緩徐に増大していた腫瘍がある一時期から急速に増大し、摘出時に GBM と診断される症例が存在する。GBM では複数のがん経路の活性化が報告されているが、増悪時に全ての遺伝子異常が同時に発生するとは考えにくく、悪性化の機序は十分解明されていなかった。

2. 研究の目的

本研究では緩徐増大期の腫瘍を “IDHwt indolent diffuse glioma: iDGwt” と定義し、悪性化前の遺伝子異常について解析した。また、iDGwt と典型的な GBM とを臨床的、分子生物学的に比較して、悪性化前後の決定的な差異について探索した。

3. 研究の方法

2011年-2020年の自験例から、増強効果が乏しく、術前の増大が緩徐であった症例を抽出し、iDGwt とした。遺伝子変異と染色体異常は次世代シーケンサーで解析し、治療反応性に関わる MGMT promoter のメチル化はパイロシーケンシングで解析した。iDGwt の分子生物学的特徴と臨床転機について、The Cancer Genome Atlas の参照コホートと比較した。

4. 研究成果

180例中、9例(5.0%)が iDGwt に該当した。GBM で頻度が高い PI3K/MAPK 経路、TP53 経路、RB 経路の異常に注目すると、各々8例(88.9%)、4例(44.4%)、1例(11.1%)が異常を示した。RB 経路の異常の頻度は参照コホート(281/362例: 77.6%)よりも有意に低かった。iDGwt では2例(22.2%)が EGFR 遺伝子増幅を示し、GBM の診断基準を満たしたが、参照コホートでは412/426例(96.7%)が GBM に該当し、有意差がみられた。iDGwt の全生存期間(中央値37.5か月)は参照コホート(中央値13.9か月)よりも有意に良好であった。

iDGwt は PI3K/MAPK 経路の異常を除いて GBM の特徴を欠いていた。従って、IDHwt glioma は PI3K/MAPK 経路の活性化のみでは悪性化せず、その他のがん化経路の活性化や遺伝子異常との併存によって、悪性化を来すものと考えられた。本研究の結果は Journal of Neuro-oncology 誌に掲載された(J Neurooncol. 2022 Sep;159(2):397-408)。

尚、症例の抽出に向けてデータベースを作成する際、glioma の悪性化や診断に関する複数の知見が明らかとなり、原著論文や症例報告を作成した。

1. Differentiating Between Primary Central Nervous System Lymphoma and Glioblastoma: The Diagnostic Value of Combining 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Arterial Spin Labeling. Neurol Med Chir (Tokyo) 61(6): 367-375: 2021

IDHwt glioma の代表である GBM の術前鑑別において、MRI による血流評価と FDG-PET による糖代謝の評価が重要であることを見出し、原著論文として報告した。

2. Comparative molecular analysis of primary and recurrent oligodendroglioma that acquired imbalanced 1p/19q codeletion and TP53 mutation: a case report. *Acta Neurochir (Wien)* 162 (12): 3019-3024: 2020

Oligodendroglioma は代表的な glioma の分類の 1 つで、診断においては 1p/19q 共欠失の証明が必須である。一方、再発時に共欠失が消失してみえる症例があり、その原因が copy neutral LOH であること、再発時の診断にはメチル化プロファイルが有効であることを報告した。

3. Adult Cerebellar Glioblastoma Categorized into a Pediatric Methylation Class with a Unique Radiological and Histological Appearance: Illustrative Case. *J Neurosurg Case Lessons*. 3(14): 1-5: 2022

成人の小脳に発生した GBM において、分子所見が小児の GBM に類似する症例を報告した。本症例の病理所見は neuroblastoma に類似し、SOX10 の発現が、通常の GBM と異なる分子所見や病理所見に関連するものとした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 HATAKEYAMA Junya, ONO Takahiro, TAKAHASHI Masataka, ODA Masaya, SHIMIZU Hiroaki	4. 巻 61
2. 論文標題 Differentiating between Primary Central Nervous System Lymphoma and Glioblastoma: The Diagnostic Value of Combining ^{18}F -fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography with Arterial Spin Labeling	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurologia medico-chirurgica	6. 最初と最後の頁 367 ~ 375
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2176/nmc.oa.2020-0375	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 Ono Takahiro, Hinz Felix, Tanaka Shogo, Takahashi Masataka, Nanjo Hiroshi, von Deimling Andreas, Shimizu Hiroaki	4. 巻 3
2. 論文標題 Adult cerebellar glioblastoma categorized into a pediatric methylation class with a unique radiological and histological appearance: illustrative case	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery: Case Lessons	6. 最初と最後の頁 1 ~ 5
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3171/CASE2260	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 該当する
1. 著者名 Ono Takahiro, Reinhardt Annkathrin, Takahashi Masataka, Nanjo Hiroshi, Kamataki Akihisa, von Deimling Andreas, Shimizu Hiroaki	4. 巻 162
2. 論文標題 Comparative molecular analysis of primary and recurrent oligodendroglioma that acquired imbalanced 1p/19q codeletion and TP53 mutation: a case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Neurochirurgica	6. 最初と最後の頁 3019 ~ 3024
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00701-020-04514-3	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 該当する
1. 著者名 Suzuki Hayato, Ono Takahiro, Koyota Souichi, Takahashi Masataka, Sugai Tamotsu, Nanjo Hiroshi, Shimizu Hiroaki	4. 巻 159
2. 論文標題 Clinical, histopathological, and molecular features of IDH-wildtype indolent diffuse glioma: comparison with typical glioblastoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neuro-Oncology	6. 最初と最後の頁 397 ~ 408
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11060-022-04074-9	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 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小野隆裕、鈴木隼士、小代田宗一、高橋和孝、菅井有、南條博、清水宏明
2. 発表標題 緩徐な臨床経過を示すIDH野生型gliomaの分子生物学的特徴 - 膠芽腫との比較 -
3. 学会等名 第81回日本脳神経外科学会 学術総会
4. 発表年 2022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
---------	---------