

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591619

研究課題名(和文) 神経膠腫における個別化治療の確立(特に術前化学療法の適応について)

研究課題名(英文) Towards molecular-guided personalized therapy of gliomas clarifying the indication of neoadjuvant approach for gliomas-

研究代表者

吉田 一成 (YOSHIDA KAZUNARI)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：70166940

研究成果の概要(和文): 神経膠腫において、Comparative genomic hybridization (CGH)法などにより分子生物学的解析を行い、臨床経過と比較検討することにより、grade 2-3 神経膠腫が染色体異常により予後とよく相関する subgroup に分類されることなどを示した。また、化学療法反応性が予測される grade 2-3 神経膠腫に対する化学療法先行治療と腫瘍縮小後の second-look removal の有用性を示した。また、1p/19q 欠失を相関する画像所見を見だし、手術前に化学療法反応性が予測できる可能性を示した。

研究成果の概要(英文): We have conducted molecular/genetic analysis on more than 400 gliomas to establish molecular classification of gliomas. As a result, gliomas of grade 2-3 were shown to be classified into subgroups based on genetic profile that correlate well with prognosis. We have also shown that, for chemosensitive gliomas, neoadjuvant approach might be advantageous over up-front radiotherapy (RT), since RT could be saved for later use at malignant transformation, and subsequent reduction of tumor volume following up-front chemotherapy may provide the chance of radical resection that is initially impossible. Moreover, we have found that combination of some radiographical features predicts 1p/19q codeletion of gliomas, indicating the possibility of preoperative prediction of tumor chemosensitivity.

交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2012年度	1,100,000	330,000	1,430,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

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

神経膠腫では、同じ組織診断でも治療効果や予後は相当に多様であり、腫瘍の生物学的特性を反映し客観性のある分子生物学的分類の必要性が認識されていた。近年、1p/19q 欠

失、IDH 遺伝子変異、MGMT 遺伝子プロモーターメチル化など、重要な予後因子が発見されたが、さらにそれ以上の分類が必要であった。また、脳においては切除可能域が制限されており、脳ほど機能温存が重要な臓器はない。

しかし多くの他臓器癌において標準治療となっている neoadjuvant approach は、脳腫瘍においては発想すらなかった。

2 . 研究の目的

(1) 神経膠腫における分子生物学的分類の確立、ならびに化学療法先行、2期的治療戦略(摘出後、化学療法で残存腫瘍を縮小させた後の治癒切除あるいは放射線照射の確立

(2) 画像所見からの術前化学療法の適応確認

(3) 1p/19q 欠失、MGMTメチル化、IDH1変異の腫瘍内均質性の検討

3 . 研究の方法

(1) Comparative genomic hybridization

(CGH)法による染色体解析、MGMTメチル化検索、IDH1遺伝子の変異解析を、全神経膠腫症例に対して日常的に継続し、臨床経過と比較検討した。また、当施設では、化学療法反応性が示唆されたgrade 2-3の神経膠腫(1p/19q 欠失、MGMT低発現など)に対しては、摘出術後、組織型に関わらず化学療法先行で治療を行い、術後残存腫瘍がある場合(生検/部分摘出例)は縮小させた後の治癒切除(second look removal)を行う治療方針である。同方針が継続され、neoadjuvant approachの有用性が検証された。

(2) CT, MRIにおける画像上の特徴と神経膠腫における分子生物学的予後因子を対比検討した。

(3) lazer-capture microdissection (LCM)法により10個程度の細胞からDNAを抽出し、MGMTメチル化検索、IDH1変異検索を行う。1p/19q欠失はFISHで検討された。

4 . 研究成果

(1) 神経膠腫あるいは治療困難な頭蓋底腫瘍の分子生物学的特徴と臨床所見とを比較することにより、いくつかの論文発表を行った(業績参照) : Grade 2-3神経膠腫は7qの過剰をも

つものと1p/19q欠失をもつものに大別され、これらの腫瘍群はともに比較的予後良好であるが、一方、7全長の過剰や-10qをもつものは予後不良であった(Hirose et al.

Neurosurgery 2011, Hirose et al. Brain Tumor Pathol 2013)、1q過剰は小児神経膠腫における予後不良因子であった(Miwa et al. Neurosurgery 2011)など。

また、現在までに化学療法反応性の神経膠腫24例が化学療法先行で治療され、化学療法による腫瘍縮小後のsecond-look removalは13例で行われた。同方針の安全性と有用性についていくつかの学会で報告し、論文準備中である。

(2) 画像所見からの術前化学療法の適応確認に関しては、腫瘍の石灰化、皮質浸潤、表層局在が1p/19q欠失と統計学的に有意に相関があることが示され、いくつかの学会で報告したほか、投稿論文は現在under revisionである。

(3) lazer-capture microdissection (LCM)法により10個程度の細胞からDNAを抽出し、MGMTメチル化検索を行う手法をようやく確立した。

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 19件)

1 Kitamura Y, Sasaki H, Hashiguchi A, Momoshima S, Shidoh S, Yoshida K. Supratentorial neurenteric cyst with spontaneous repetitive intracystic hemorrhage mimicking brain abscess: a case report. Neurosurg Rev. (in press) (査読有)

2 Kitamura Y, Akiyama T, Sasaki H, Hayashi Y, Yoshida K: Optic nerve seeding of atypical meningiomas presenting with subacute visual loss: two case reports with genetic characterization. (査読有) Journal of Neurosurgery 2013 Feb 22

- (Epub ahead of print) (査読有)
- 3 Hirose Y, Sasaki H, Abe M, Hattori N, Adachi K, Nishiyama Y, Nagahisa S, Hayashi T, Hasegawa M, Yoshida K: Subgrouping of gliomas on the basis of genetic profiles. *Brain Tumor Pathology* 2013 Apr 20. (Epub ahead of print) (査読有)
 - 4 Nagahisa S, Watabe T, Sasaki H, Nishiyama Y, Hayashi T, Hasegawa M, Hirose Y: Surgical navigation-assisted endoscopic biopsy is feasible for safe and reliable diagnosis of unresectable solid brain tumors. *Neurosurgical Review* 2013 Apr 9. [Epub ahead of print] (査読有)
 - 5 Sano K, Toda M, Sasaki H, Kitamura Y, Mikami S, Hirato J, Inoue S, Kawase T, Yoshida K: Infratentorial low-grade oligoastrocytoma with aggressive clinical behavior in an adult: a case report with genetic characterization. *Brain Tumor Pathology* 30 (2): 99-103, 2013 (査読有)
 - 6 Ishii T, Mizukawa K, Sasayama T, Sasaki H, Hayashi S, Nakamizo S, Tanaka H, Tanaka K, Hara S, Hirai C, Itoh T, Kohmura E Immunohistochemical and molecular genetics study of a granular cell astrocytoma: A case report of malignant transformation to a glioblastoma. *Neuropathology* 2012 Sep. 21, Epub ahead (査読有)
 - 7 Hayashi T, Inamasu J, Kanai R, Sasaki H, Shinoda J, Hirose Y: Clinical, histological, and genetic features of fourth ventricle ependymoma in the elderly. *Neurologia Medico-Chirurgica (Tokyo)* 52(8):611-6, 2012 (査読有)
 - 8 Kitamura Y, Sasaki H, Yoshida K. Molecular and genetic profiles of radiographically defined de novo meningiomas. *J Neurooncol.* 108(1): 37-44, 2012. (査読有)
 - 9 Takahashi S, Fusaki N, Ohta S, Iwahori Y, Iizuka Y, Inagawa K, Kawakami Y, Yoshida K, Toda M. Downregulation of KIF23 suppresses glioma proliferation. *J Neurooncol.* 106(3): 519-529, 2012. (査読有)
 - 10 Shibao S, Kimura T, Sasaki H, Fujiwara H, Akiyama T, Ueno M, Shidou S, Yoshida K: Hemorrhagic onset of cerebellar pilocytic astrocytoma in an adult: a case report and review of the literature implying a possible relation of degenerative vascular changes to the massive intratumoral hemorrhage. *Brain Tumor Pathology* 29 (2):96-102, 2012 (査読有)
 - 11 Ezaki T, Sasaki H, Hirose Y, Miwa T, Yoshida K, Kawase T. Molecular characteristics of pediatric non-ependymal, non-pilocytic gliomas associated with resistance to temozolomide. *Mol Med Report.* 4(6): 1101-1105, 2011. (査読有)
 - 12 Saito K, Yoshida K, Toda M. Brain Tumor Stem Cells and Anti-Angiogenic Therapy. *Cancer Stem Cells - The Cutting Edge.* Stanley Shostak eds. InTech, Croatia. pp 229-246, 2011. (査読有)
 - 13 Ohba S, Shimizu K, Shibao S, Miwa T, Nakagawa T, Sasaki H, Murakami H: A glioblastoma arising from the attached region where a meningioma had been totally removed. *Neuropathology* 31(6):606-11, 2011 (査読有)
 - 14 Miwa T, Oi S, Nonaka Y, Tamogami R, Sasaki H, Akiyama M, Yuza Y, Yokoi K, Yokokawa Y, Ida H: Rapid spontaneous regression of multicentric infantile myofibromatosis in the posterior fossa and lumbar vertebra. *Child s Nervous System* 27 (3):491-6, 2011 (査読有)
 - 15 Miwa T, Oi S, Nonaka Y, Tamogami R, Sasaki H, Akiyama M, Yuza Y, Yokoi K, Yokokawa Y, Ida H: Aggressive large cell medulloblastoma extending to the extracranial region in brain-dead state. *Child s Nervous System* 27(8):1341-6, 2011 (査読有)
 - 16 Hirose Y, Sasaki H, Miwa T, Ohba S, Ikeda E, Abe M, Ikeda S, Kobayashi M, Kawase T, Hasegawa M, Yoshida K. Whole Genome Analysis From Microdissected Tissue Revealed Adult Supratentorial Grade II-III Gliomas Are Divided Into Clinically Relevant Subgroups by Genetic Profile. *Neurosurgery.* 69(2): 376-390, 2011. (査読有)
 - 17 Takahashi S, Yamada-Okabe H, Hamada K, Ohta S, Kawase T, Yoshida K, Toda M. Downregulation of uPARAP mediates cytoskeletal rearrangements and decreases invasion and migration properties in glioma cells. *J Neurooncol.* 103(2): 267-276, 2011 (査読有)
 - 18 Tabuse M, Ohta S, Ohashi Y, Fukaya R,

- Misawa A, Yoshida K, Kawase T, Saya H, Thirant C, Chneiweiss H, Matsuzaki Y, Okano H, Kawakami Y, Toda M. Functional analysis of HOXD9 in human gliomas and glioma cancer stem cells. *Mol Cancer*. 10(60): 1-14, 2011. (査読有)
- 19 Miwa T, Hirose Y, Sasaki H, Ezaki T, Yoshida K, Kawase T. Single copy gain of chromosome 1q is a negative prognostic marker in pediatric non-ependymal, non-pilocytic gliomas. *Neurosurgery*. 68(1): 206-212, 2011. (査読有)

〔学会発表〕(計 13 件)

- 1 Sasaki H, Hirose Y, Katayama M, Yazaki T, Kitamura Y, Toda M, Ohira T, Yoshida K Molecular-guided neoadjuvant approach for chemosensitive gliomas 10th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology 2013/03/23 Mumbai (India)
- 2 林佐衣子、佐々木光、木村徳宏、中村 匠、三輪 点、廣瀬雄一、吉田一成 1p/19q codeleted glioma における予後因子の検討 第 30 回日本脳腫瘍学会学術集会 2012/11/26 グランドプリンスホテル広島(広島)
- 3 北村洋平、佐々木光、木村徳宏、三輪 点、高橋里史、河瀬 斌、吉田一成 頭蓋底脊索腫の分子生物学的解析と予後因子の検討 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 2012/10/17 大阪国際会議場(大阪)
- 4 佐々木光、廣瀬雄一、片山 真、矢崎貴仁、北村洋平、戸田正博、大平貴之、吉田一成 Low-grade glioma に対する遺伝子診断に基づく neoadjuvant approach 日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 2012/10/17 大阪国際会議場(大阪)
- 5 廣瀬雄一、佐々木光、服部夏樹、山田康博、安達一英、林 拓郎、長久伸也、西山悠也、長谷川光広、川瀬 司、吉田耕一郎、安倍雅人 DNA コピー数異常と IDH1 変異に基づいた神経膠腫の遺伝学的分類の再構築日本脳神経外科学会第 71 回学術総会 2012/10/17 大阪国際会議場(大阪)
- 6 Sasaki H, Hirose Y, Katayama M, Yazaki T, Toda M, Ohira T, Yoshida K Molecular-guided neoadjuvant approach for gliomas The 19th International Brain Tumor Research and Therapy Conference 2012/06/21 Niagara Falls (Canada)
- 7 林佐衣子、佐々木光、亀山香織、吉田一成 診断困難例における分子生物学的検討 第 30 回日本脳腫瘍病理学会 2012/05/25 名古屋国際会議場(名古屋)
- 8 Sasaki H, Hirose Y, Katayama M, Yazaki T, Toda M, Ohira T, Yoshida K Molecular-guided neoadjuvant approach for gliomas regardless of histology 第 4 回国際脳腫瘍病理シンポジウム 2012/05/24 名古屋国際会議場(名古屋)
- 9 佐々木光、廣瀬雄一、片山 真、矢崎貴仁、戸田正博、大平貴之、吉田一成 Glioma の遺伝子診断と neoadjuvant approach 第 29 回日本脳腫瘍学会学術集会 2011/11/27 下呂温泉(岐阜)
- 10 佐々木光、廣瀬雄一、矢崎貴仁、戸田正博、大平貴之、吉田一成 Low-grade glioma の遺伝子診断と neoadjuvant approach 日本脳神経外科学会第 70 回学術総会 2011/10/13 パシフィコ横浜(横浜)
- 11 佐々木光、廣瀬雄一、片山 真、矢崎貴仁、戸田正博、大平貴之、吉田一成 Grade2-3 グリオーマに対する遺伝子診断に基づく neoadjuvant approach 第 16 回日本脳腫瘍の外科学会 2011/09/10 パシフィコ横浜(横浜)
- 12 佐々木光、梶川慶太、廣瀬雄一、北村洋平、戸田正博、吉田一成 神経膠腫再発に伴う分子マーカーの変化と治療抵抗性獲得についての検討 第 28 回日本脳腫瘍学会学術集会 2010/11/27 軽井沢プリンスホテル(軽井沢)
- 13 佐々木光、廣瀬雄一、矢崎貴仁、戸田正博、大平貴之、吉田一成 神経膠腫に対する neoadjuvant approach 第 69 回日本脳神経外科学会 2010/10/27 福岡コンベンションセンター(福岡)

〔図書〕(計 1 件)

- 1 佐々木光 : 脳腫瘍 In: 今日の治療指針 2012 山口徹、北原光夫、福井次矢編。医学書院、東京、2012、pp771-2 総ページ数 2064

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ

<http://www.neurosurgery.med.keio.ac.jp/>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

吉田 一成 (YOSHIDA KAZUNARI)
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号 : 70166940

(2)研究分担者

佐々木 光 (SASAKI HIKARU)
慶應義塾大学・医学部・講師
研究者番号 : 70245512

(3)連携研究者

なし