

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 11 日現在

機関番号：13701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670639

研究課題名(和文) 悪性脳腫瘍における IDH1 変異と IGFBP7, COLA1 の役割

研究課題名(英文) The possible role of IDH1 mutation, IGFBP7 and COLA1 for gliomagenesis.

研究代表者

副田 明男 (SOEDA, Akio)

岐阜大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20444276

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：悪性脳腫瘍の予後はIDH1変異の有無により左右される。また、悪性脳腫瘍の中には腫瘍の元となる癌幹細胞が存在していることが知られており癌幹細胞を標的とした治療法の開発が次世代の癌治療として期待されている。また、癌幹細胞は一種類ではなく多種類あり、増殖速度や治療反応性がことなる。我々はこれらの多様性にIGFBP7とCOLA1が関わっていることを明らかとした。

研究成果の概要(英文)：The prognosis of malignant brain tumor depends on the presence or absence of IDH1 mutation. It is also known that malignant brain tumors contain cancer stem cells that are the source of tumors. We have showed that IGFBP 7 and COLA 1 are involved in malignant tumor diversity.

研究分野：脳神経外科学分野

キーワード：悪性脳腫瘍 IDH1変異 IGFBP7 COLA1 脳腫瘍幹細胞

1. 研究開始当初の背景

現在の Glioblastoma multiforme (GBM) の標準的治療は外科的摘出術とテモゾロミドと放射線療法の併用である。可及的に摘出された脳腫瘍患者の予後を左右する因子の一つに IDH1 変異の有無である。原発性悪性脳腫瘍では約 70% 程度に変異が有るが、二次性悪性脳腫瘍の場合は殆どが野生型であり、変異が認められた患者の方が予後が良いといわれている。最近では白血病の一部でも IDH2 の変異と予後の関係が示唆されており、IDH1/2 が産生する蛋白の阻害剤が開発されるなど、がん研究のホットトピックスである。

また、IDH1wt/mt では低酸素下で誘導される HIF1-alpha の発現に違いがあることが判っている。現在注目されているベバシズマブは VEGF 阻害による血管新生阻害薬であるが、IDH1 と低酸素下でのがん細胞の動態を知る事は VEGF 阻害剤の有効性を計る上でも重要である。

2. 研究の目的

2009 年に IDH1 遺伝子変異の有無が、悪性脳腫瘍の標準的治療であるテモゾロミドの効果判定に有用であり、患者の予後決定因子であると発表されて以来、悪性脳腫瘍の診断・治療基準は大きく変わった。また、近年白血病等の他の癌腫においても IDH1/2 変異の有無が、悪性化や治療効果を左右するとされている。

我々は、悪性脳腫瘍幹細胞の研究の中で、IGFBP7 と COLA1 が脳腫瘍の多様性に寄与していることを発見した。また、最近の研究報告で IGFBP7 と COL1A の発現の差異が IDH1 変異の有無と相関している可能性が報告された。

本研究の目的は IDH1 と IGFBP7 及び COLA1 の関係を明らかにすることである。

3. 研究の方法

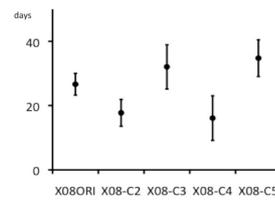
当初は以下の方法で研究を立案した。

1. 脳腫瘍幹細胞株を用いて IGFBP7 と COLA1 の働きを調べる
2. IDH1 変異の有無により IGFBP7 と COLA1 の発現レベルの差を調べる
3. 低酸素下での IDH1, IGFBP7, COLA1 の相関関係を調べる
4. 動物実験にて血管新生阻害薬の有効性と IDH1, IGFBP7, COLA1 の相関関係を調べる
5. PET を用いて血管新生阻害薬の有効性を判定するとともに、病理検体から IDH1, IGFBP7, COLA1 と治療有効性の相関関係を調べる

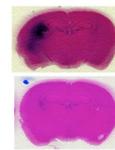
4. 研究成果

我々は今回の研究立案に至った成果を The evidence of glioblastoma heterogeneity. Sci Rep. 2015 Jan 27;5:7979. に発表した。この中で我々は IDH1wt の患者から 4 つの性格の異なる脳腫瘍幹細胞クローンを樹立

した。

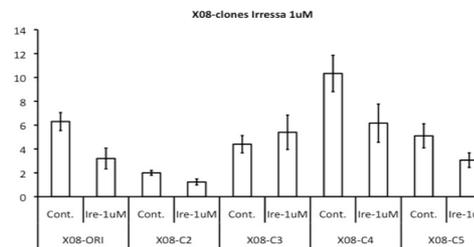
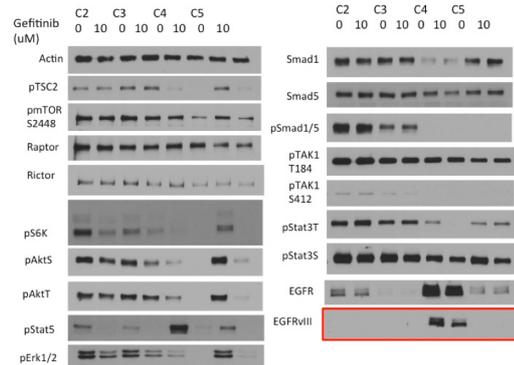


これらの脳腫瘍幹細胞クローンはことなつた細胞増殖・腫瘍形成能を持っていることを明らかとした。



腫瘍形成能の異なるクローン (左上 C4, 左下 C2 細胞移植後マウス脳)

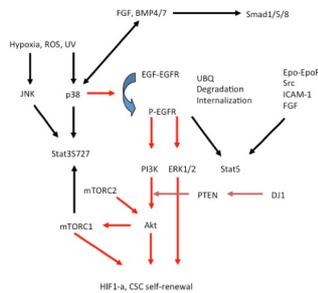
我々は既に EGFR-Akt-Erk1/2 が脳腫瘍幹細胞の増殖に関与していることを明らかとしたが、本研究期間中に EGFRvIII がその多様性に関与している可能性をウェスタンブロットティングなどにより明らかとした。



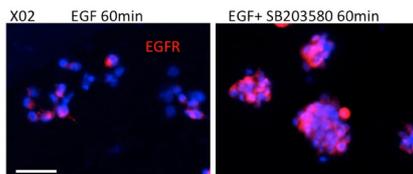
EGFR 阻害剤下での各種シグナル伝達物質とそのリン酸化(上)と細胞増殖抑制効果(下)

また、研究の経過の中で p38MAPK と EGFR が脳腫瘍幹細胞の増殖に関わっていることを明らかとしたので論文発表をおこなつた。The p38 signaling pathway mediates quiescence of glioma stem cells by

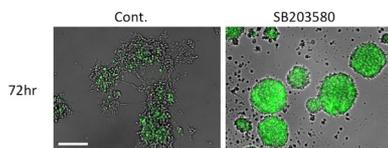
regulating epidermal growth factor receptor trafficking. *Oncotarget*. 2017 Mar 31.



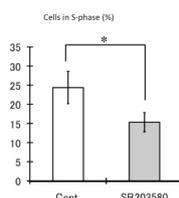
我々はEGFR-Akt-Erk1/2 pathwayや低酸素が脳腫瘍幹細胞の増殖に関与していることを明らかとしてきたが、今回のp38に関する知見は低酸素や各種ストレス下に置いてEGFRのdegradationを調節し脳腫瘍幹細胞の細胞周期のメカニズムを知る上で重要と考えられた。



p38 阻害剤下ではEGFRが細胞表面にとどまる (EGFR 赤)。



p38 阻害剤下ではEGFの細胞内移行が遅延する (EGF 緑)。



p38 阻害により脳腫瘍幹細胞はS期に留まる。

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3件)

- ① Soeda A, Lathia J, Williams BJ, Wu Q, Gallagher J, Androutsellis-Theotokis A, Giles AJ, Yang C, Zhuang Z, Gilbert MR, Rich JN, Park DM: The p38 signaling pathway mediates quiescence of glioma stem cells by regulating epidermal growth factor receptor trafficking. *Oncotarget*, 2017 in press 査読あり doi: 10.18632/oncotarget.
- ② Soeda A, Hara A, Kunisada T, Yoshimura S, Iwama T, Park DM: The evidence of glioblastoma heterogeneity. *Sci Rep* 5: 7979, 2015 査読あり doi: 10.1038/srep07979.
- ③ Soeda A, Ohe N, Lee D, Iwama T, Park DM: Surface protein dynamics in glioma stem cells. *Austin J Neurosurg* 1: 7, 2014 査読あり

[学会発表] (計4件)

- ① Soeda A, Park DM, Iwama T: The utility of X0-glioma stem cell lines for understanding of glioblastoma genesis. 21st Annual Meeting and Education Day of the Society for Neuro-oncology. Fairmont Scottsdale Princess (USA Arizona・Scottsdale), 2016. 11. 19
- ② 副田明男, Park Deric, 岩間 亨: 悪性脳腫瘍幹細胞株X0シリーズから明らかとなった膠芽腫の病態と治療法. 日本脳神経外科学会第75回学術総会. 福岡国際会議場(福岡県・福岡市), 2016. 9. 29
- ③ 副田明男, 江頭裕介, 榎本由貴子, 中山則之, 大江直行, 矢野大仁, 小倉真治, 岩間 亨: くも膜下出血後脳血管攣縮を予測する経時的スコア (Vasospasm Score)の有用性. 日本脳神経外科学会第74回学術総会. ロイトン札幌(北海道・札幌市), 2015. 10. 14
- ④ Soeda A, Hara A, Kunisada T, Iwama T: Different tumor-initiating cells from a IDH1 wt glioblastoma patient. American Association for Cancer Research 2014. San Diego Convention Center (USA California・San Diego), 2014. 4. 6

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

岐阜大学医学部脳神経外科

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

副田 明男 (SOEDA, Akio)

岐阜大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20444276

(2) 研究分担者

岩間 亨 (IWAMA, Toru)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：20303498

辻本 真範 (TSUJIMOTO, Masanori)

岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：70509554

山内 圭太 (YAMAUCHI, Keita)

岐阜大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：10452153

宮居 雅文 (MIYAI, Masafumi)

岐阜大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：60613502

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()