

機関番号：32409

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21791347

研究課題名（和文）

乏突起神経膠腫の染色体ヘテロ接合性の消失に関連した予後を規定する分子機構の解明

研究課題名（英文）

Molecular mechanisms associated with 1p 19q loss of heterozygosity in oligodendroglioma

研究代表者

甲賀 智之（KOGA TOMOYUKI）

埼玉医科大学・医学部・助教

研究者番号：40456124

研究成果の概要（和文）：

1p19q 染色体ヘテロ接合性の消失を伴う乏突起神経膠腫は、伴わないものよりも治療反応性や予後が良いことが知られている。しかしながら、その分子細胞学的機構や、良好な治療反応性の機序は未だ解明されていない。我々は以前の研究から Myelin transcription factor 1-like (MYT1L) という転写因子に注目した。RT-PCR を行ったところ、MYT1L が染色体異常を伴う乏突起神経膠腫に高発現していることを確認した。乏突起神経膠腫に特有の染色体異常と MYT1L の発現が関連しており、その診断的意義の有用性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Oligodendrogliomas with 1p19q loss of heterozygosity respond well to chemotherapy compared with those without. However, the molecular mechanisms associated with this chromosomal abnormality are not well known. Based on the results of our previous study, we have targeted a transcriptional factor, myelin transcription factor 1-like (MYT1L). We have performed RT-PCR. Expression level of *MYT1L* was higher in oligodendrogliomas with 1p19q loss of heterozygosity. These results suggested that the expression of MYT1L is associated with chromosomal change in oligodendrogliomas and possibly useful as diagnostic tool of these tumors.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,900,000	870,000	3,770,000

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、乏突起神経膠腫、染色体異常、MYT1L

1. 研究開始当初の背景

乏突起神経膠腫は最も多い原発性脳腫瘍である神経膠腫のうち 5-6%を占め、罹患率は 10 万人あたり 0.27-0.35 である。乏突起神経膠腫の多く(50-80%)に 1p19q LOH が認められ、この染色体異常を伴う乏突起神経膠腫は、伴わないものよりも治療反応性や予後が良いことが知られるようになったため、形態学のみでの診断が困難な神経膠腫の補助診断法としても、染色体異常の検査が応用されるようになってきている。このように乏突起神経膠腫では、転座・欠失といった染色体レベルの異常に対する知見が深まりつつあるが、これによってもたらされる発癌までの遺伝子・分子細胞学的機構の詳細や、良好な治療反応性をもたらす機序がわかっていなかった。

2. 研究の目的

1p19qLOH の染色体異常を伴う乏突起神経膠腫の性質や前駆細胞を考える上で、この腫瘍に特徴的な遺伝子発現、ここでは神経細胞特異的な遺伝子群の高発現をさらに探求することが糸口になるのではないかと考えた。その中でも特に、神経細胞関連の遺伝子群の転写にかかわり、さらにその分化増殖に関与している可能性のある転写因子である MYT1L に着目した。この分子の発現と染色体転座による遺伝子異常との関連、MYT1L のこれら神経前駆細胞の増殖や分化に与える影響を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

腫瘍検体における MYT1L の発現を RT-PCR で検討した。さらに、MYT1L のペプチド抗体を作成すると同時に、強制発現によるタンパク質も抗原として用いポリクローナル抗体を作成し、MYT1L を特異的に認識する抗体を選択した。それらの結果を、乏突起神経

膠腫のうち、染色体異常のあるものとないもので照合した。また他の種類の神経膠腫においても検討した。

4. 研究成果

RT-PCR を当院の腫瘍検体に対し、網羅的に行ったところ、mRNA レベルにおいて、MYT1L が染色体異常を伴う乏突起神経膠腫に高発現しており、染色体異常を伴わない乏突起神経膠腫やその他の神経膠腫で発現が少ないことを確認した。乏突起神経膠腫に特有の染色体異常と MYT1L の発現が関連しており、その診断的意義の有用性が示唆された。抗体の染色性に関しては、免疫組織染色の条件を確立し得ず、今後の課題である。

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 15 件)

- 1 Koga T, Maruyama K, Tanaka M, Ino Y, Saito N, Nakagawa K, Shibahara J, Todo T. Extended field stereotactic radiosurgery for recurrent glioblastoma. **Cancer**: in press. 査読有
- 2 Koga T, Shin M, Maruyama K, Kamada K, Ota T, Itoh D, Kunii N, Ino K, Aoki S, Masutani Y, Igaki H, Onoe T, Saito N. Integration of corticospinal tractography reduces motor complication after radiosurgery. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**: in press. 査読有
- 3 Koga T, Shin M, Maruyama K, Kurita H, Kawamoto S, Saito N. Contribution of technological

- progress, inter-operator difference and experience of operators in gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformation. **Acta Neurochir (Wien)** 153: 879-882, 2011 査読有
- 4 [Koga T](#), Shin M, Terahara A, Saito N. Outcomes of radiosurgery for brain stem arteriovenous malformations. **Neurosurgery** 69: 45-52, 2011 査読有
- 5 [Koga T](#), Maruyama K, Kamada K, Ota T, Shin M, Itoh D, Kunii N, Ino K, Terahara A, Aoki S, Masutani Y, Saito N. Outcomes of diffusion-tensor tractography integrated stereotactic radiosurgery. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**: in press. 査読有
- 6 Usami K, Kawai K, [Koga T](#), Shin M, Kurita H, Suzuki I, Saito N. Delayed complication after gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy. **J Neurosurg**: in press. 査読有
- 7 [Koga T](#), Shin M, Saito N. Treatment with high marginal dose is mandatory to achieve long-term control of skull base chordomas and chondrosarcomas by means of stereotactic radiosurgery. **J Neurooncol** 98: 233-238, 2010 査読有
- 8 [Koga T](#), Shin M, Maruyama K, Terahara A, Saito N. Long-term outcomes of stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations in the thalamus. **Neurosurgery** 67: 398-403, 2010 査読有
- 9 [Koga T](#), Shin M, Saito N. Role of gamma knife radiosurgery in neurosurgery: past and future perspectives. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 50(9): 737-748, 2010 査読有
- 10 Kunishima K, Shin M, Kunimatsu A, Aoki S, Sasaki H, [Koga T](#), Itoh D, Mori H, Abe O, Ohtomo K, Saito N. Contrast-enhanced magnetic resonance characteristics of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery: predictors of post-angiographic obliteration. **Neurosurgery** 67: 100-109, 2010 査読有
- 11 [Koga T](#), Maruyama K, Igaki H, Tago M, Saito N. The value of image coregistration during stereotactic radiosurgery. **Acta Neurochir (Wien)** 151: 465-471, 2009 査読有
- 12 [Koga T](#), Morita A, Maruyama K, Tanaka M, Ino Y, Shibahara J, Louis DN, Reifenberger G, Itami J, Hara R, Saito N, Todo T. Long-term control of disseminated pleomorphic xanthoastrocytoma with anaplastic features by means of stereotactic irradiation. **Neuro-Oncol** 11: 446-451, 2009 査読有
- 13 Maruyama K, [Koga T](#), Kamada K, Ota T, Itoh D, Ino K, Igaki H, Aoki S, Masutani Y, Shin M, Saito N. Arcuate fasciculus tractography integrated into gamma knife

- surgery. **J Neurosurg** 111: 520-526, 2009 査読有
- 14 Kunishima K, Mori H, Itoh D, Aoki S, Kabasawa H, Koga T, Maruyama K, Masumoto T, Abe O, Ohtomo K. Assessment of arteriovenous malformations with 3-Tesla time-resolved, contrast-enhanced, three-dimensional magnetic resonance angiography. **J Neurosurg** 110: 492-499, 2009 査読有
- 15 Igaki H, Maruyama K, Koga T, Murakami N, Tago M, Terahara A, Shin M, Nakagawa K, Ohtomo K. Stereotactic radiosurgery for skull base meningioma. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 49: 456-461, 2009 査読有

[学会発表](計 26 件)

- 1 甲賀智之, 藤堂具紀, 花北俊哉, 辛正廣, 丸山啓介, 武笠晃丈, 齊藤邦昭, 齊藤延人. 再発神経膠芽腫の長期腫瘍制御をめざした定位放射線治療の照射や拡大の効果 (特別シンポジウム) 社団法人日本脳神経外科学会総会第 70 回学術総会 2011 年 10 月 12-14 日、パシフィコ横浜
- 2 Koga T, Shin M, Hanakita S, Kunii N, Ino K, Masutani Y, Saito N. Comparison of outcomes after brain radiosurgery with and without use of diffusion-tensor tractography. Tenth biennial congress and exhibition of the international stereotactic radiosurgery society,

May8-12,2011 Paris,France

- 3 甲賀智之, 丸山啓介, 辛正廣, 鎌田恭輔, 國井尚人, 齊藤延人. 拡散テンソルトラクトグラフィ合成によるガンマナイフ治療の安全性の向上 第 34 回日本脳神経 CI 学会総会 2011 年 2 月 4-5 日、米子コンベンションセンター (鳥取)
- 4 甲賀智之, 辛正廣, 齊藤延人. 脊索腫に対する定位放射線外科治療の役割 第 28 回日本脳腫瘍学会学術集会 軽井沢 2010.11.29
- 5 Koga T, Shin M, Saito N. Contribution of technological progress and influence of inter-operator difference in gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformation. Leksell Gamma Knife Society 2010 Meeting, November 11-13,2010 Nagoya Congress Center
- 6 Koga T, Shin M, Maruyama K, Saito N. Preventing morbidity of gamma knife radiosurgery by integrating tractography. (Symposium) Asian Leksell Gamma Knife Society 2010 Meeting, Nagoya, Japan, November 11-13,2010
- 7 甲賀智之, 辛正廣, 丸山啓介, 金太一, 齊藤延人. さらなる低侵襲化をめざした脳動静脈奇形に対する定位放射線療法,最新の試み(シンポジウム)社団法人日本脳神経外科学会総会第 69 回学術総会 2010 年 10 月 27-29 日、福岡国際会議場

- 8 甲賀智之, 辛正廣, 丸山啓介, 井垣浩, 斉藤延人. 巨大脳動静脈奇形に対する多段階放射線治療の役割 第19回定位放射線治療学会 2010年7月30日、ピアザ淡海(滋賀県)
- 9 甲賀智之, 辛正廣, 斉藤延人. Spetzler-Martin Grading による脳動静脈奇形に対する定位放射線治療と摘出術の治療成績の比較(教育講演) 第25回日本脳神経外科国際学会フォーラム 2010年7月23-24日、大宮ソニックシティ(埼玉)
- 10 Koga T, Matsutani M. Characteristics of central nervous system germinoma involving the basal ganglia: a literature review. 14th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, June 20-23, 2010 Vienna, Austria
- 11 Koga T, Shin M, Saito N. Outcomes of stereotactic radiosurgery for intracanalicular vestibular schwannomas. 7th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology, June 12, 2010 Seoul, Korea
- 12 Koga T, Shin M, Maruyama K, Terahara A, Saito N. Long-term outcomes of stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations in the thalamus. First Asia Leksell Gamma Knife Society meeting, June 6, 2009 Seoul, Korea
- 13 甲賀智之, 辛正廣, 寺原敦朗, 斉藤延人. 脳動静脈奇形に対する定位放射線治療の治療予後を予測するためのグレーディングシステムの提唱(シンポジウム) 第39回日本脳卒中の外科学会 2010年4月15-17日、岩手県民会館
- 14 甲賀智之, 藤堂具紀, 稲生靖, 田中実, 武笠晃丈, 寺原敦朗, 斉藤延人. 照射野を拡大した定位放射線外科治療による再発膠芽腫の局所制御 第27回日本脳腫瘍学会 2009年11月8-10日、全日空ゲートタワーホテル大阪
- 15 Koga T, Shin M, Saito N. Outcomes of stereotactic radiosurgery for skull base meningiomas. 2009 joint meeting of the society for neuro-oncology and the AANS/CNS section on tumors, October 22-24, 2009 New Orleans, Louisiana, USA
- 16 甲賀智之, 辛正廣, 丸山啓介, 寺原敦朗, 斉藤延人. 脳動静脈奇形に対する定位的放射線療法 of 長期治療成績に基づいた治療戦略の展望(シンポジウム) 第68回日本脳神経外科学会総会 2009年10月14-16日、京王プラザホテル(東京)
- 17 甲賀智之, 辛正廣, 丸山啓介, 藤堂具紀, 斉藤延人. 播種を来した pleomorphic xanthoastrocytoma with anaplastic features に対する定位放射線治療による腫瘍制御 第18回日本定位放射線治療学会 2009年7月17日、仙台国際センター
- 18 甲賀智之, 辛正廣, 丸山啓介, 寺原敦朗, 斉藤延人. 定位放射線治療による脳動静脈奇形のナイダス

- 閉塞後にみられる長期合併症 第
18 回日本定位放射線治療学会
2009 年 7 月 17 日、仙台国際セン
ター
- 19 甲賀智之, 辛 正廣, 齊藤延人 .
頭蓋底髄膜腫に対するガンマナイ
フの治療成績 第 18 回日本定位
放射線治療学会 2009 年 7 月 17
日、仙台国際センター
- 20 甲賀智之, 辛 正廣, 齊藤延人 .
頭蓋底髄膜腫に対するガンマナイ
フの治療成績(シンポジウム) 第
21 回日本頭蓋底外科学会 2009
年 7 月 2-3 日、アクロス福岡
- 21 Koga T, Shin M, Saito N.
Treatment with high marginal
dose is mandatory to achieve
long-term control of skull base
chordomas and
chondrosarcomas by means of
stereotactic radiosurgery. Ninth
biennial congress and exhibition
of the international stereotactic
radiosurgery society, 7-11 June
2009, Seoul, Korea
- 22 Koga T, Shin M, Maruyama K,
Igaki H, Saito N. Long-term
outcomes of stereotactic
radiosurgery for cerebral
arteriovenous malformations of
each Spetzler-Martin Grade:
Comparison with surgical
outcomes. Ninth biennial
congress and exhibition of the
international stereotactic
radiosurgery society, 7-11 June
2009, Seoul, Korea
- 23 Koga T, Shin M, Saito N.
Treatment with high marginal
dose is mandatory to achieve
long-term control of skull base
chordomas and
chondrosarcomas by means of
stereotactic radiosurgery. The
third quadrennial meeting of the
world federation of
neuro-oncology, May 11-14,2009
Pacifico Yokohama
- 24 甲賀智之, 辛 正廣, 齊藤延人 .
高齢者における髄膜腫に対する
radiosurgery の治療成績(シンポ
ジウム) 第 22 回日本老年脳神
経外科学会 2009 年 3 月 27 日、
広島大学
- 25 甲賀智之, 辛 正廣, 齊藤延人 .
Spetzler-Martin grading による脳
動静脈奇形に対する定位放射線治
療と摘出術の治療成績の比較(シ
ンポジウム) 第 38 回日本脳卒
中の外科学会 2009 年 3 月 21-22
日、島根県民会館
- 26 甲賀智之, 川合謙介, 鎌田恭輔,
太田貴裕, 宇佐美憲一, 齊藤延人 .
視床下部過誤腫治療後に残存する
難治性非笑い発作の病態と外科治
療 第 32 回日本てんかん外科学
会 2009 年 1 月 22-23 日、東京
ステーションコンファレンス

6. 研究組織

(1) 研究代表者

甲賀 智之 (TOMOYUKI KOGA)
埼玉医科大学 医学部 助教
研究者番号: 40456124

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし