

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：34401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10872

研究課題名(和文) 悪性神経膠腫に対する浸潤能の分子メカニズムの解明と制御による革新的治療法の開発

研究課題名(英文) analysis of molecular mechanism of invasion in malignant gliomas and development of a novel treatment by inhibition of glioma cell migrations

研究代表者

鰐淵 昌彦 (Wanibuchi, Masahiko)

大阪医科大学・医学部・教授

研究者番号：30343388

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：原発性脳腫瘍のうち、最多を占めるグリオーマは、集学的治療を施行しても完治困難である。その理由として浸潤能の強さが挙げられるが、関与する因子や機序は不明である。本研究で、予後と関与する因子として、ACTC1 (actin alpha cardiac muscle 1)、SERPINEA1、IL13 receptor alpha 2を同定し、さらにACTC1は悪性グリオーマの浸潤能に深く関わる因子であることを見出した。また、ACTC1の発現を抑制することで、グリオーマ細胞の遊走能が有意に抑制されることが判明した。浸潤に関与する因子を治療の標的とすることで、グリオーマの予後改善が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

グリオーマの中でも、最悪性型である膠芽腫の5年生存率は10.1%と非常に予後不良である。特に周囲脳への浸潤により完治が困難であることが理由の一つである。本研究で得られた知見から、特にACTC1は予後、浸潤に関与することが明らかとなり、かつ、ACTC1は機能的にグリオーマの遊走に関与していることが明らかとなった。本研究を更に進め、予後や浸潤に関与する因子を標的とした今までにない治療法を確立することで、予後不良であるグリオーマの予後を改善できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Gliomas account for 24.1% of primary brain tumors. It is difficult to cure the disease with multimodality treatment combined with surgery, chemotherapy, and radiotherapy. The 5-year survival rate of glioblastoma which is the most malignant type of gliomas is only 10.1%. The reason for the poor prognosis is the invasive capacity, however, the factors and mechanisms of invasion or migration is still unknown. In this study, we found several factors which related to the prognosis of gliomas such as ACTC1 (actin alpha cardiac muscle 1), SERPINEA1, IL13 receptor alpha 2. Among these, ACTC1 was also closely related to the invasion of malignant gliomas. In addition, timelapse study of U87 malignant glioma cell line revealed gene knockdown of ACTC1 using by siRNA resulted in the inhibition of migration of glioma cells. The present study demonstrated that targeting of migration capacity of glioma cells may lead to the improvement of prognosis of malignant gliomas.

研究分野：脳神経外科

キーワード：glioma glioblastoma ACTC1 SERPINEA1 IL13 receptor alpha 2 prognosis invasion migration

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

原発性脳腫瘍のうち、グリオーマは 24.1%と最多を占めている(日本脳腫瘍全国統計、2001 - 2004)。手術、化学療法、放射線治療を合わせた標準的治療を施行しても、最も悪性である膠芽腫の 5 年生存率は 10.1%と非常に予後不良である。新しい治療法の開発が期待されているが、生存率を劇的に改善させる有効な治療法は 15 年以上報告されていない。そのため、予後に関与する因子を明らかにして、その作用機序を究明することは、新たな治療につながる期待できる。

予後不良の一因として再発が必発であることが挙げられる。再発は腫瘍細胞が脳組織へ浸潤していきることにより惹起されるが、現在まで浸潤に関与する因子や機序も不明のままである。

### 2. 研究の目的

予後に関与する因子を同定するとともに、腫瘍の浸潤・遊走に関与する因子の同定、機序解明を行い、新規治療薬開発につなげる。

### 3. 研究の方法

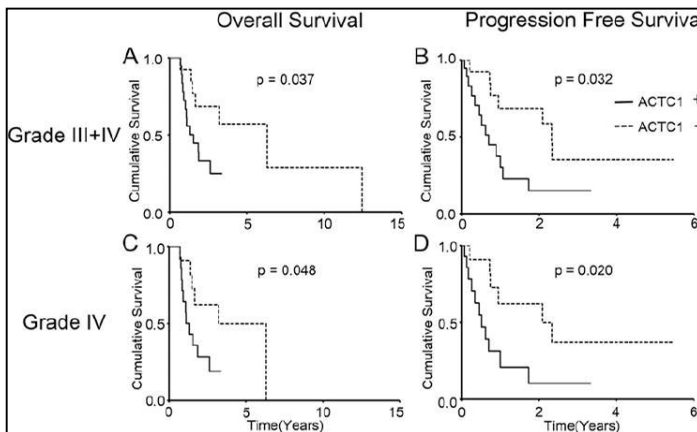
WHO grade 別にグリオーマ組織を用いて、発現している分子を調査し、予後に強く関与している候補因子を同定する。その同定した因子について、臨床的な予後や浸潤能との関連を調べた。次いで浸潤に関与している因子について、in vitro で浸潤の機序を精査した。

### 4. 研究成果

#### 【予後に関して】

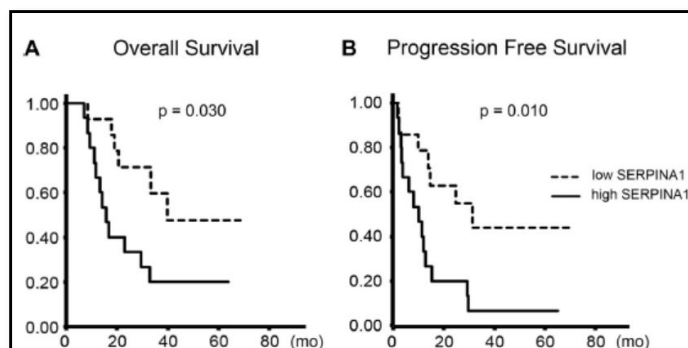
予後と関与する因子として、ACTC1 (actin alpha cardiac muscle 1)、SERPINE1、IL13 receptor alpha 2 などを同定した。

#### a) ACTC1



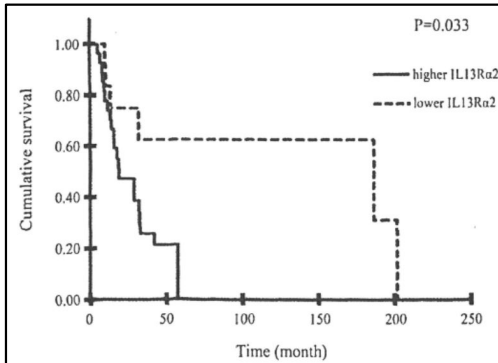
ACTC1 陽性の悪性グリオーマ生存中央値は 1.26 年であったが、陰性のものは 6.28 年であり、その差は 5.02 年であった。膠芽腫のみで解析しても、陽性群の mOS は 1.08 年、陰性群では 3.20 年と差は 2.12 年であった。  
(Ohtaki et al. J Neurosurg 2017)

#### b) SERPINE1



SERPINE1 高発現の悪性グリオーマ生存中央値は 15.3 か月であったが、低発現のものでは 38.8 か月と 23.5 か月の差が認められた。  
(Ookawa et al. World Neurosurg 2018)

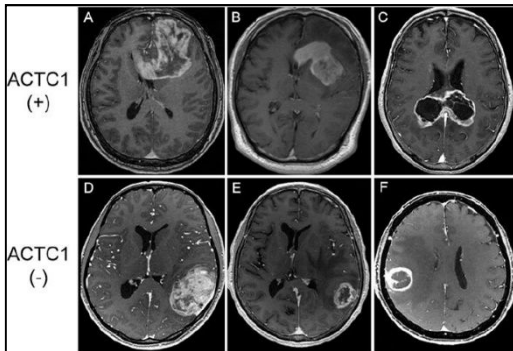
c) IL13 receptor alpha 2



IL13 receptor alpha 2 高発現の悪性グリオーマ生存中央値は 18.6 か月であったが、低発現のものでは 186.4 か月と 167.4 か月の差が認められた。(Wanibuchi et al. J Neurosurg Sci 2018)

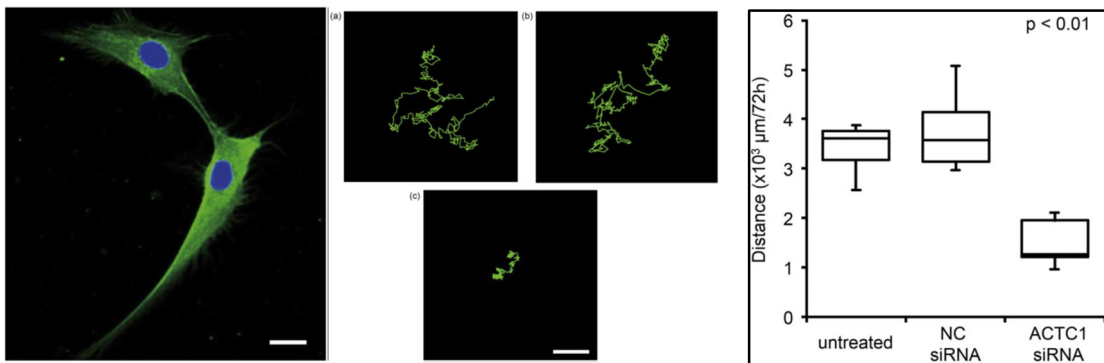
【浸潤に関して】

予後に関する因子の中で、ACTC1 は浸潤にも関与していることが明らかとなった。ACTC1 が陽性が陰性かで、画像診断学的にも明らかに腫瘍細胞の浸潤パターンが異なることも突き止めた。すなわち、ACTC1 陽性の場合、初発時から “対側浸潤” がみられ、再発時には “遠隔浸潤” も特徴的に認められた。



膠芽腫症例の初発時画像を検討すると、ACTC1 陽性の腫瘍は、初発時から対側へ浸潤しているが (A, B, C)、陰性の腫瘍は脳表で、局所的に腫瘤を形成していた (D, E, F)。ACTC1 は、神経膠腫の浸潤マーカーであると思われる。(Ohtaki et al. J Neurosurg 2017)

【遊走能に関して】



ACTC1 はグリオーマ細胞質内に発現していることが、免疫染色で確認された (左)。siRNA で ACTC1 を knockdown すると細胞の遊走能が抑制された (定性評価：中央、定量評価：右) (Wanibuchi et al. J Neurol Sci 2018)。

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 3件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Wanibuchi Masahiko, Ohtaki Shunya, Ookawa Satoshi, Kataoka-Sasaki Yuko, Sasaki Masanori, Oka Shinichi, Kimura Yusuke, Akiyama Yukinori, Mikami Takeshi, Mikuni Nobuhiro, Kocsis Jeffery D., Honmou Osamu	4. 巻 392
2. 論文標題 Actin, alpha, cardiac muscle 1 ( ACTC1 ) knockdown inhibits the migration of glioblastoma cells in vitro	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the Neurological Sciences	6. 最初と最後の頁 117 ~ 121
掲載論文のDOI ( デジタルオブジェクト識別子 ) 10.1016/j.jns.2018.07.013	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 Ookawa Satoshi, Wanibuchi Masahiko, Kataoka-Sasaki Yuko, Sasaki Masanori, Oka Shinichi, Ohtaki Shunya, Noshiro Shouhei, Komatsu Katsuya, Akiyama Yukinori, Mikami Takeshi, Mikuni Nobuhiro, Kocsis Jeffery D., Honmou Osamu	4. 巻 111
2. 論文標題 Digital Polymerase Chain Reaction Quantification of SERPINA1 Predicts Prognosis in High-Grade Glioma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 World Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 e783 ~ e789
掲載論文のDOI ( デジタルオブジェクト識別子 ) 10.1016/j.wneu.2017.12.166	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 Ohtaki Shunya, Wanibuchi Masahiko, Kataoka-Sasaki Yuko, Sasaki Masanori, Oka Shinichi, Noshiro Shouhei, Akiyama Yukinori, Mikami Takeshi, Mikuni Nobuhiro, Kocsis Jeffery D., Honmou Osamu	4. 巻 126
2. 論文標題 ACTC1 as an invasion and prognosis marker in glioma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 467 ~ 475
掲載論文のDOI ( デジタルオブジェクト識別子 ) 10.3171/2016.1.JNS152075	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 Wanibuchi Masahiko, Kataoka-Sasaki Yuko, Sasaki Masanori, Oka Shinichi, Otsuka Yayoi, Yamaguchi Miki, Ohnishi Hirofumi, Ohtaki Shunya, Noshiro Shouhei, Ookawa Satoshi, Mikami Takeshi, Mikuni Nobuhiro, Honmou Osamu	4. 巻 62
2. 論文標題 Interleukin-13 receptor alpha 2 as a marker of poorer prognosis in high-grade astrocytoma	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Neurosurg Sci	6. 最初と最後の頁 239-244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.23736/S0390-5616.16.03793-0	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4件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 鱈淵昌彦
2. 発表標題 脳腫瘍の臨床・基礎研究 (教育講演)
3. 学会等名 第81回日本脳神経外科学会北海道支部会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Wanibuchi M, Ohtaki S, Ookawa S, Kataoka-Sasaki Y, Sasaki M, Oka S, Kimura Y, Akiyama Y, Mikami T, Mikuni N, Kocsis JD, Honmou O
2. 発表標題 Gene knockdown of ACTC1 inhibits migration of glioblastoma in vitro
3. 学会等名 第35回日本脳腫瘍学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Wanibuchi M, Ohtaki S, Kataoka-Sasaki Y, Sasaki M, Oka S, Noshiro S, Akiyama Y, Mikami T, Mikuni N, Kocsis JD, Honmou O
2. 発表標題 ACTC1 as an invasion and prognosis marker in glioma
3. 学会等名 The 14th Meeting of the Asian Society for Neuro-Oncology
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鱧淵昌彦、大瀧隼也、大川聡史、佐々木優子、佐々木祐典、秋山幸功、三國信啓、本望修
2. 発表標題 ACTC1は膠芽腫細胞の遊走に関与している
3. 学会等名 第24回 日本脳腫瘍の外科学会.
4. 発表年 2019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
研究分担者	佐々木 祐典 (Sasaki Masanori) (20538136)	札幌医科大学・医学部・講師  (20101)	
研究分担者	三上 毅 (Mikami Takeshi) (30372816)	札幌医科大学・医学部・講師  (20101)	
研究分担者	三國 信啓 (Mikuni Nobuhiro) (60314217)	札幌医科大学・医学部・教授  (20101)	
研究分担者	小松 克也 (Komatsu Katsuya) (60749498)	札幌医科大学・医学部・助教  (14301)	
研究分担者	中崎 公仁 (Nakazaki Kimihito) (70722461)	札幌医科大学・医学部・研究員  (20101)	

