

令和 4 年 6 月 5 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09464

研究課題名(和文) 悪性髄膜腫：悪性化分子経路・髄膜腫幹細胞の解明による新規治療標的の検索

研究課題名(英文) Towards establishment of combination therapy according to molecular profiling for atypical/anaplastic meningiomas

研究代表者

吉田 一成 (Yohida, Kazunari)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・名誉教授

研究者番号：70166940

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：20例以上の悪性髄膜腫および典型的な経過の良性髄膜腫8例において、遺伝子発現プロファイル解析、それに基づく階層クラスタリング、さらに、がん遺伝子パネル検査を行なった。遺伝子発現プロファイルに基づく階層クラスタリングでは、悪性髄膜腫は3群に分類された。また、スフェア形成能のある、幹細胞性質をもつ悪性髄膜腫株を樹立、SCIDマウスへの異種移植に成功した。樹立した細胞株および市販の髄膜腫株の2株において、阻害薬投与実験を行なった。悪性髄膜腫を悪性化メカニズムにより分類し、それぞれに対して効果的な治療法を確立すべく、解析を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

WHO分類Grade 2/3の異形性・退形成性髄膜腫(悪性髄膜腫、国内で約500人/年発生)は、手術および放射線治療を行っても高率に局所再発あるいは頭蓋内・外転移を繰り返す、最も治療困難な脳腫瘍のひとつであり、有効な新規治療法を開発することが急務である。現状では、たとえ保険診療がん遺伝子パネル検査で治療標的となる遺伝子異常が発見されても、施行可能な治療は、NCCH1901試験等への参加による分子標的薬単剤治療である。悪性化メカニズムによる悪性髄膜腫の分類、そしてその各群に対する適切な治療薬の組み合わせが確立されれば、先進医療などの枠組みにより、新たな治療法が提供できる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：More than 20 atypical/anaplastic meningiomas and 8 grade 1 meningiomas without evidence of recurrence for more than 5 years were analyzed for expression profiling and mutation profiling (cancer gene panel test) with the aim to classify atypical/anaplastic meningiomas according to molecular pathway correlated with patient prognoses. Preliminary results showed that atypical/anaplastic meningiomas were classified into 3 groups by hierarchical clustering based on expression profiling. In addition, we have established a malignant meningioma cell line and its xenograft in mice that apparently has stem cell property. Efficacy assays are being performed by mono- or combination therapy with molecular targeted drugs according to mutation profiles in 2 malignant meningioma cell lines; the above mentioned one established by ourselves and a commercial one, with the aim to develop the most efficacious drug combination in each of the molecular groups of atypical/anaplastic meningiomas.

研究分野：脳腫瘍

キーワード：悪性髄膜腫 異型髄膜腫 遺伝子発現プロファイル がん遺伝子パネル検査 異種移植 幹細胞 培養

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

髄膜腫は最も多い頭蓋内腫瘍(原発性脳腫瘍の約30%強)であるが、その約15%は、WHO分類Grade 2/3の異形性・退形成性髄膜腫(悪性髄膜腫)であり、手術および放射線治療を行っても高率に局所再発あるいは頭蓋内・外転移を繰り返す原発性頭蓋内腫瘍の中で最も治療困難なもののひとつである。特にGrade 3については生存期間の中央値が1.5-3年という報告もあり、極めて予後不良の疾患である。しかし、これらの悪性髄膜腫に対しては分子標的薬の有効性も示されておらず、有効な新規治療法を開発することが急務である。当施設は日本有数の髄膜腫手術経験を有し、再発を繰り返し治療困難となる症例も多く経験してきた。そのため、これらの腫瘍に対する新規治療法開発の必要性をとりわけ痛切に感じてきた。

一方、癌における治療抵抗性の一因として癌幹細胞の存在が報告されている。癌幹細胞は、自己複製能および多分化能を有し、化学療法、放射線療法などによって多くの癌細胞が死滅した後も、癌幹細胞が生き残ることが再発の原因となっていることが示唆されている。

2. 研究の目的

悪性髄膜腫に対する、その悪性化機構および腫瘍幹細胞を標的とした新規治療法を開発すること。具体的には、次の3つの目標を掲げた。

- (1) 悪性髄膜腫における悪性化メカニズムの解明
- (2) 悪性髄膜腫における髄膜腫幹細胞の樹立、培養、異種移植
- (3) 培養株・マウスモデルへの治療薬投与

3. 研究の方法

- (1) 悪性髄膜腫における悪性化メカニズムの解明

当科で摘出され、凍結標本のある悪性髄膜腫22例および典型的な経過(摘出後5年以上再発なし)の良性髄膜腫8例において、nCounterによる遺伝子発現プロファイル解析と階層クラスタリング解析を行なった。さらに、悪性髄膜腫30例(上記22例をふくむ)と下記3)の髄膜腫細胞2株においてがん遺伝子パネル検査(PleSsision-neo)を行なった。

- (2) 悪性髄膜腫における髄膜腫幹細胞の樹立、培養、異種移植

10症例以上の再発あるいは難治性髄膜腫において、初代培養を行なった。

- (3) 培養株・マウスモデルへの治療薬投与

(2)において樹立した髄膜腫株および市販の髄膜腫株の2株において、まずは接着培地培養細胞に対して、それぞれの持つ遺伝子変異に基づいて、mTOR阻害薬、CDK4/6阻害薬、ソマトスタチン受容体作動薬による阻害薬投与実験を行なった。

4. 研究成果

(1) 遺伝子発現プロファイルに基づく階層クラスタリングでは、悪性髄膜腫は3群に分類された(図1)。3群のうち、最も予後不良な腫瘍群と、良性髄膜腫8例を含む予後良好な腫瘍群との比較検討などにより、予後不良群の特性を見出すべく解析を進めている。また、がん遺伝子パネル検査結果と遺伝子発現プロファイルとを統合的に解析し、悪性化メカニズムによる悪性髄膜腫の分類を進めている。

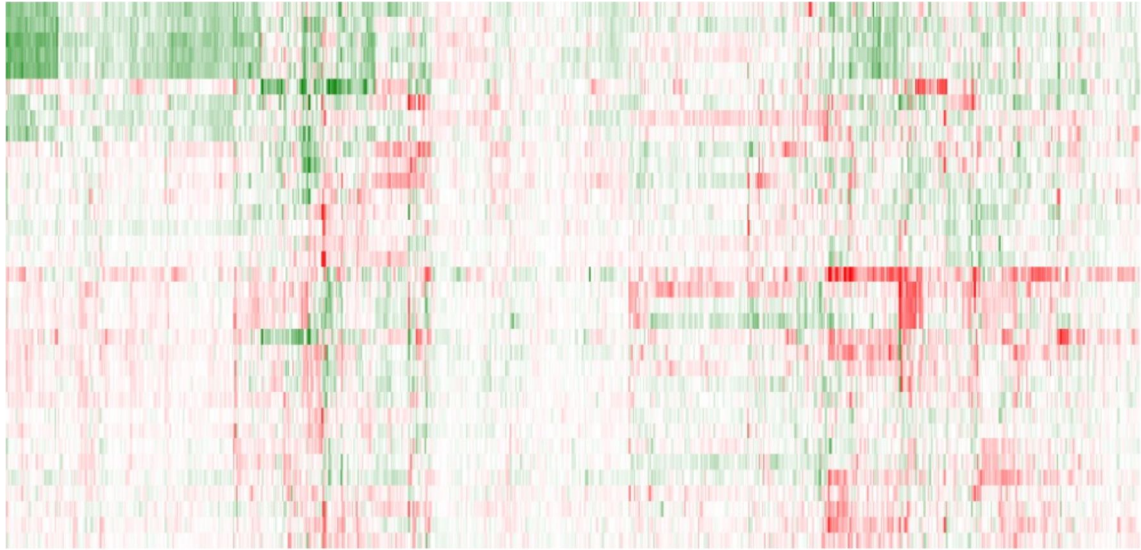


図1 遺伝子発現プロファイルに基づく髄膜腫の階層クラスタリング解析

(2) 1例において、スフェア形成能のある、幹細胞性質をもつ株を樹立、同細胞のSCIDマウスへの異種移植にも成功した。

(3) 2)において樹立した髄膜腫株および市販の髄膜腫株の2株において、まずは接着培地培養細胞に対して、それぞれの持つ遺伝子変異に基づいて、mTOR阻害薬、CDK4/6阻害薬、ソマトスタチン受容体作動薬などによる阻害薬投与実験を行なった。阻害作用の最も強い治療薬の組み合わせを確認している。樹立した髄膜腫株に対しては、mTOR阻害薬とCDK4/6阻害薬の組み合わせにより最も強い増殖抑制が示された。

現状では、たとえ保険診療がん遺伝子パネル検査で治療標的となる遺伝子異常が発見されても、施行可能な治療は、NCCH1901試験への参加による分子標的薬単剤治療である。上記研究により、悪性化メカニズムによる悪性髄膜腫の分類、そしてそれぞれの群に対する適切な治療薬の組み合わせが確立されれば、先進医療などの枠組みにより、新たな治療法が提供できる可能性がある。

。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 釜本大、尾原健太郎、嵯峨伊佐子、柴尾俊輔、吉田一成、佐々木光
2. 発表標題 Grade / 髄膜種におけるCD133, CD44, nestinの発現と予後との関係、臨床経過における予後因子の検討
3. 学会等名 第37回日本脳腫瘍病理学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笹尾 亮太、佐々木 光、吉田 一成、西原 広史、加藤 容崇、四十物 絵理子、高石 官均
2. 発表標題 網羅的がん遺伝子パネル検査 PleSSision-Rapidの当科における経験
3. 学会等名 第78回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 釜本 大、佐々木 光、笹尾 亮太、藤山 拓海、吉田 一成
2. 発表標題 Grade / 髄膜種におけるPD-L1発現と患者予後および初発時WHO gradeとの関係の検討
3. 学会等名 第37回日本脳腫瘍学会学術集会
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 光 (Sasaki Hikaru) (70245512)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師 (32612)	

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
---------	---------