

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18377

研究課題名（和文）画像診断によるグリオブラストーマ腫瘍幹細胞の局在評価

研究課題名（英文）Neuroradiological investigation of cancer stem cell in GBM

研究代表者

松田 憲一郎（Matsuda, Kenichiro）

山形大学・医学部・講師

研究者番号：90536971

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：膠芽腫症例の摘出標本について、分子遺伝学的解析を行い、Telomerase reverse transcriptase (TERT) 変異と神経放射線学的特徴の関連、予後との関連を明らかとしている。また、TERT変異と腫瘍周囲への腫瘍細胞浸潤との相関も確認されており、腫瘍周囲のいわゆるFLAIR high lesionを摘出することで予後向上が得られるとの報告もあるが、申請者は、腫瘍周囲のFLAIR high lesionにおいてMRIのADCが細胞密度と相関し、腫瘍再発部位と関連していることが明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膠芽腫はヒトの悪性腫瘍の中でも難治性を窮める疾患であり、全ゲノムアトラス解析（ATCG）でもその遺伝子変異解析が実施されている。今回の研究では膠芽腫におけるTERT変異と神経放射線学的特徴との相関、予後との相関が明らかとなった。また、腫瘍のみならず、腫瘍周囲への腫瘍細胞浸潤とTERT変異の相関も明らかとなりつつある状況であり、今後も研究を継続したい。本研究で得られる知見は、一般的な悪性腫瘍（がん）の進展形式の解明に大きな示唆を与える可能性があり、現代の集学的医療をもってしても治療困難な悪性腫瘍の診療に、良い影響を与えられたい。

研究成果の概要（英文）：Molecular genetic analysis of excised specimens of glioblastoma cases has been performed to clarify the association between Telomerase reverse transcriptase (TERT) mutations and neuroradiological characteristics, as well as the prognosis. In addition, a correlation between TERT mutations and tumor cell infiltration around the tumor has been confirmed, and although it has been reported that removing the so-called FLAIR high lesion around the tumor improves the prognosis, the applicant found that the ADC of the MRI correlated with cell density and was associated with the site of tumor recurrence in the FLAIR high lesion around the tumor.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳腫瘍 膠芽腫 腫瘍幹細胞

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

#### 1. 研究開始当初の背景

成人の代表的悪性脳腫瘍である膠芽腫は、現在の集学的医療をもっても絶対的に予後不良の疾患である。本研究は膠芽腫に対する新たな治療、特に手術法の提案を目的として、研究を行った。

#### 2. 研究の目的

本研究は、膠芽腫の治療において重要な位置を占める摘出術を、近年の腫瘍幹細胞の概念と結びつけることを目的とした。多くの癌腫で指摘されている腫瘍幹細胞の存在は、膠芽腫においても例外ではなく、腫瘍の再発や播種再発に関わるとされる。そこで、腫瘍幹細胞の局在を術前画像診断で把握し摘出することによって、再発を減じ予後の向上に結びつけることを目的としている。

#### 3. 研究の方法

日常診療で得られる症例の診療情報、手術標本、および標本の病理組織学的解析、分子遺伝学的解析を行った。

腫瘍標本では、術前画像所見から分類し、腫瘍の複数部位からの標本採取を行うことにより、腫瘍幹細胞の局在評価を行った。

標本の検査結果と、臨床経過、予後について、評価した。

#### 4. 研究成果

膠芽腫症例の摘出標本について、分子遺伝学的解析を行い、Telomerase reverse transcriptase (TERT)変異と神経放射線学的特徴の関連、予後との関連を明らかとしている。また、TERT 変異と腫瘍周囲への腫瘍細胞浸潤との相関も確認されており、腫瘍周囲のいわゆる FLAIR high lesion を摘出することで予後向上が得られるとの報告もあるが、申請者は、腫瘍周囲の FLAIR high lesion において MRI の ADC が細胞密度と相関し、腫瘍再発部位と関連していることが明らかにした。

また、TERT 変異について解析を行った初発膠芽腫 90 例と、そのうち造影病変周囲の FLAIR 高信号域から標本を採取しえた初発膠芽腫 10 症例 (計 19 カ所) について検討した。TERT 変異を有する症例では、周辺 FLAIR 高信号域の minimum ADC 値が有意に低値であった。また、ADC 値の低い部分では比較的異型細胞の細胞密度が高く、腫瘍細胞の浸潤が疑われる所見を呈することが多かった。

一般に ADC は細胞密度の上昇ひいては腫瘍細胞の浸潤を示唆しているとされるが、今回検討した膠芽腫の術前 MRI でも同様の所見が得られた。また TERT 変異症例では ADC 値が低い傾向にあった。以上の結果から、TERT 変異膠芽腫症例では造影病変周囲の FLAIR 高信号域への腫瘍浸潤が高度であることが示唆された。

以下の論文を publish した。

Preoperative apparent diffusion coefficient (ADC) of peritumoral lesion associate with recurrence in patients with glioblastoma. Matsuda K, Kokubo Y, Kanoto M,

Kanemura Y, Sonoda Y. Neurologia medico-chirurgica, 2021 (査読あり)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kenichiro Matsuda	4. 巻 10
2. 論文標題 Preoperative Apparent Diffusion Coefficient of Peritumoral Lesion Associate with Recurrence in Patients with Glioblastoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurologia medico-cirurgica	6. 最初と最後の頁 1, 7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2176/nmc.oa.2021-0182	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 松田憲一朗
2. 発表標題 膠芽腫のTERT変異によるFLAIR高信号域のADCと病理組織像との関連
3. 学会等名 日本脳神経外科学会学術総会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

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