

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18441

研究課題名（和文）アルキル化剤治療後残存腫瘍の解析による治療後変化及び再発メカニズムの解明

研究課題名（英文）Histopathological investigation of 1p/19q-codeleted gliomas resected following alkylating agent chemotherapy

研究代表者

市村 佐衣子（ICHIMURA, Saeko）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・共同研究員

研究者番号：30464952

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000 円

研究成果の概要（和文）：我々は、アルキル化剤に対する反応性が比較的高いとされる1p/19q共欠失を持つ神経膠腫に対しては、初回術後に化学療法を行い、残存腫瘍が縮小したところで積極的に再摘出を行ってきた。初回手術標本と化学療法後切除標本がペアで解析可能な15例において、化学療法による組織所見、増殖能、グリオーマ幹細胞、マクロファージの数や割合の変化を検討した。結果、化学療法後では、増殖能は低下、グリオーマ幹細胞の腫瘍内割合は増加、泡沫数は増加などの変化が確認され、また予後との関連も検討された。これらの知見は、神経膠腫の化学療法抵抗性及びその後の再発メカニズムの解明、さらには、効果的な治療法開発に有用と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

WHO grade 2, 3神経膠腫は、IDH変異と1p/19q共欠失の有無により3群に分類される。その中で、1p/19q共欠失を持つ神経膠腫は、比較的化学療法反応性が高いことが知られているが、必ず再発し、未だに多くの患者は原病死を免れない。今回の知見は、神経膠腫の化学療法抵抗性及びその後の再発メカニズムの解明、さらには、効果的な治療法開発に有用と考えられた。

研究成果の概要（英文）：1p/19q-codeleted gliomas are often responsive to alkylating agent chemotherapy, and we have been treating patients with those tumors with upfront chemotherapy and subsequent resection strategy. We investigated tumor specimens of 1p/19q-codeleted diffuse gliomas resected following tumor volume decrease after alkylating agent chemotherapy in 15 cases and compared them with their pre-chemotherapy specimens. In the post-chemotherapy specimens, the MIB-1 proliferative index decreased, the ratio of glioma-stem cells increased, and the number of tumor infiltrative macrophage increased post-chemotherapy, and the relevance of these findings to patient prognosis was also investigated. These findings would help to clarify the mechanism of resistance to and recurrence after chemotherapy in 1p/19q-codeleted gliomas, and to establish new therapies with the aim of cure of the disease.

研究分野：脳腫瘍

キーワード：神経膠腫 1p/19q 化学療法 抵抗性 neoadjuvant chemotherapy 組織

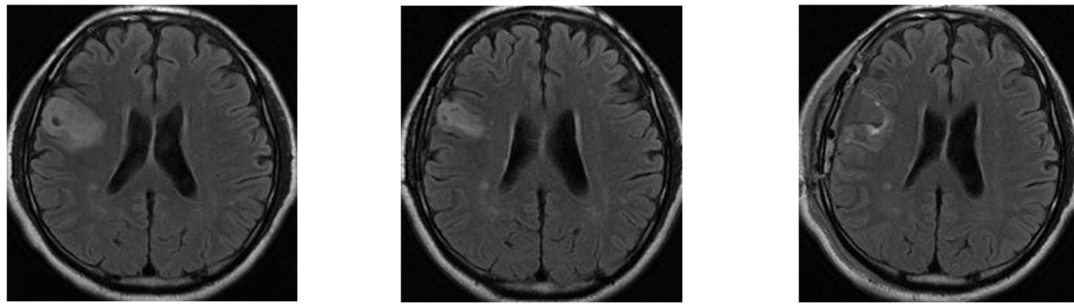
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

WHO grade 2, 3 の神経膠腫は、IDH 変異と 1p/19 共欠失の有無により 3 群に分類される。その中で、1p/19 共欠失を持つ神経膠腫 (乏突起膠腫) は化学療法反応性が比較的高く、予後も比較的良好とされている。しかし、化学療法により一時的な腫瘍の縮小が得られても、必ず再発し、多くの患者が原病死を免れない。

一方我々は、1p/19 共欠失を持つ神経膠腫に対して、術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy) を応用した治療を行ってきた。すなわち、初回手術が不完全 (生検あるいは部分摘出) であった場合には、術後に化学療法単独治療を行い、残存腫瘍が縮小したところで再摘出を行う方針であり、その有用性を世界に先駆けて報告した (図 1、J Neurooncol 124:127-35, 2015)。

研究開始当初はもちろん、現在に至るまで、神経膠腫における化学療法後の組織を検討した研究は、1 つを除き全てが、化学療法後再発腫瘍における検討であり、化学療法による修飾のみを検討した研究ではない。



A 生検後

B 化学療法後

C 腫瘍縮小後の摘出

図 1 中心前回に存在する神経膠腫の、術前化学療法を応用した治療戦略による完全摘出。生検後、化学療法により腫瘍は縮小、錐体路から距離ができて、また顔面の運動野に限局したところで、完全摘出された (J Neurooncol 124:127-35, 2015)。

2. 研究の目的

神経膠腫患者の予後改善のため、1p/19 共欠失を持つ神経膠腫のアルキル化剤抵抗性及びその後の再発メカニズムを解明すること。そしてその知見に基づいて新規の治療法を開発すること。

3. 研究の方法

初回手術標本と化学療法による縮小後切除標本がペアで解析可能な 15 症例において、組織所見、増殖能、泡沫細胞浸潤、グリオーマ幹細胞 (nest in, CD133 陽性細胞) などの変化を、HE 染色と免疫染色により比較検討した。さらに、これらの変化と化学療法後無増悪生存期間、全生存期間との関係も検討された。

4. 研究成果

化学療法による縮小後切除標本では、初回手術標本に比べて、バックグラウンドのグリア線維が疎になる、泡沫細胞浸潤が増加するなどの組織学的変化が認められた。縮小後切除標本では、MIB-1 増殖率が統計学的に有意に低下し (図 2)、一方泡沫細胞浸潤は有意に増加した。また、グリオーマ幹細胞の全腫瘍細胞に対する割合は増加した。さらに、これらの変化は、患者の無増悪生存期間、全生存期間と相関あるいは逆相関する傾向が示された。

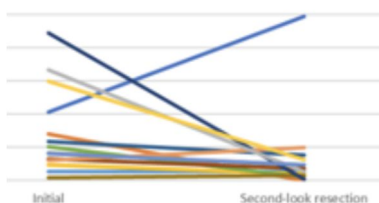


図 2 化学療法による MIB-1 増殖率の変化 (化学療法による腫瘍縮小後切除標本では有意に低下)

神経膠腫における化学療法後の組織変化に関する報告は、我々の知る限り世界初である。これらの結果により、神経膠腫におけるアルキル化剤耐性メカニズムに、グリオーマ幹細胞やある種のマクロファージが関係していること、またこれらが、再発の母地となっていることが示唆された。今後、これらを標的とした治療法の開発により、同患者の生命予後改善が期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究協力者	佐々木 光 (SASAKI Hikaru)		

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