

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591721

研究課題名(和文)

神経膠腫における分子生物学的分類の構築と、個別化治療の確立

研究課題名(英文)

Towards molecular classification and individualized treatment of gliomas

研究代表者

佐々木 光 (SASAKI HIKARU)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：70245512

## 研究成果の概要(和文):

神経膠腫において、治療効果や生命予後と関連し客観性のある分類を構築するため、CGH (comparative genomic hybridization) 法による腫瘍染色体解析と MGMT など予後因子の解析を、全神経膠腫症例に対して、prospective に日常的に継続した。その結果、grade 2-3 神経膠腫において、染色体異常により予後と関連する分類がなされること、小児神経膠腫において特定の染色体異常が組織型よりも予後と関連すること、などを論文報告した。また、化学療法感受性(1p/19q 欠失あり)神経膠腫に対する化学療法先行治療を継続し、特に化学療法による腫瘍縮小後の根治切除は 8 例で行われ、神経膠腫に対する neoadjuvant approach の安全性、有用性が確認されつつある(学会報告)。

## 研究成果の概要(英文):

We have prospectively conducted, on a daily basis, molecular studies on all resected gliomas including CGH and methylation-specific PCR of the *MGMT* gene. As a result, we found that adult supratentorial grade 2-3 gliomas are divided into clinically relevant subgroups by genetic profile (Hirose, 2011), and that single-copy gain of chromosome 1q is frequent in pediatric gliomas, and is associated with poor clinical outcome (Miwa, 2011). Moreover, we have treated 21 1p/19q-codeleted gliomas by neoadjuvant approach, and, of them, second-look removal after chemotherapeutic response was performed in 8 cases. There has been no recurrence in those tumors, and our results suggest efficacy of neoadjuvant approach for chemosensitive gliomas.

## 交付決定額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2010年度	1,200,000	360,000	1,560,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：脳腫瘍学

### 1. 研究開始当初の背景

神経膠腫においては、組織診断が同じでも治療効果や予後は相当に多様である。また、神経膠腫の組織像は多様であり、病理医によって診断が異なることも稀ではない。組織学的分類における問題点を克服し、腫瘍の生物学的特性を反映し客観性のある分類を構築するために、分子生物学的分類の重要性が認識されるようになった。退形成性乏突起膠腫における染色体1番短腕(1p)、19番長腕(19q)の欠失が化学療法感受性、生命予後と関連すること、テモゾロミドの治療効果は、DNA修復酵素MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase) のプロモーターメチル化と関連することが報告されていた。一方、我々は、CGH (comparative genomic hybridization) 法を用いた腫瘍の染色体解析を全神経膠腫症例において日常的に行ってきた。

### 2. 研究の目的

神経膠腫において、治療効果や生命予後と関連し客観性のある分子生物学的分類を構築すること、さらに、その分類に基づいた個別化された治療方針を確立すること、を目的とする。特に、中等度進行度の他臓器癌において標準治療となっている術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy) の適応例を確立することを目的とする。

### 3. 研究の方法

CGH (comparative genomic hybridization) 法による腫瘍染色体解析、MGMT免疫染色、MGMT methylation-specific PCR (MGMT-MSP)、さらに2010年からはIDH1変異解析を加え、

これらを全神経膠腫症例に対して

prospectiveに日常的に継続した。これらの解析結果を臨床経過と対比させ、治療反応性や生命予後と関連する分子生物学的分類を検討した。

さらに、当施設では、1p/19q欠失をもつgrade 2-3の神経膠腫に対して、初回手術後、組織型に関わらず化学療法先行で治療を行い、残存腫瘍がある場合(生検/部分摘出例)は縮小させた後の治療切除(second look removal)を行う治療方針である

(neoadjuvant approach)。同治療方針を継続し、神経膠腫に対するneoadjuvant approachの安全性、有用性を確認する。

さらに、画像(CT, MRI)上の特徴的所見と1p/19q欠失など予後因子の有無との関連を検討し、画像所見からneoadjuvant approachの適応判断を検討する。

### 4. 研究成果

1) WHO grade 2-3神経膠腫は、染色体異常のパターン(genetic profile)により、臨床経過と関連するサブグループに分類される(発表論文8: Hirose, et al. Neurosurgery, 2011 Feb 23. Epub ahead of print): 140例のWHO grade 2-3神経膠腫においてCGH解析を行い、臨床経過と対比させた。結果、膠芽腫(grade 4)が、染色体異常の面では比較的一定の異常をもつ腫瘍であるのに対し、grade 2-3神経膠腫の遺伝学的背景は多彩であった。具体的には、+7qあるいは-1p/19qをもつ腫瘍は、無増悪生存期間(PFS)が延長していたが(PFS: not reached)これらの異常を持っていても、+7p, -9p, +7などが併存すればPFSは短縮した(+7p/-9p: 24

months, -1p/19q/+7: 49 months), +7/ -10q  
の染色体異常をもつ腫瘍群が最も予後不良  
であった (PFS: 6.5 months)。

2) 小児神経膠腫23例において、分子生物学  
的解析を行った。結果、小児神経膠腫におい  
ては、成人(2.5%)に比し、+1qが特徴的に高い  
頻度(50%)で認められ、また、+1qは、組織  
学的悪性度よりも臨床経過と強く相関する予  
後不良因子であることが判明した。また、成  
人乏突起膠腫のgenetic hallmarkである

-1p/19qは本研究では認められず、小児では極  
めて稀である。また、成人神経膠腫の大多数  
で認められるIDH1遺伝子の変異は、2/17例で  
しか認められなかった。総合して、小児神経  
膠腫は成人とは異なる遺伝学的背景をもち、  
腫瘍形成過程が異なることが示唆された。(発  
表論文6: Miwa, et al. Neurosurgery  
68:206-12, 2011)

3) 当施設では、1p/19q 欠失をもつ grade 2-3  
の神経膠腫に対して、初回手術後、組織型に  
関わらず化学療法先行で治療を行い、残存腫  
瘍がある場合(生検/部分摘出例)は縮小さ  
せた後の治癒切除(second look removal)  
を行う治療方針である(neoadjuvant  
approach)。現在までに21例の  
1p/19q-codeleted grade 2-3 神経膠腫が化  
学療法先行で治療され、PR/MR 12、SD 7、  
NE 2であった。腫瘍縮小後の second look  
removal が行われた8例では再発を認めて  
いない。このように、神経膠腫に対する  
neoadjuvant approachの安全性、有用性が確  
認されつつある(学会発表1-8)。

4) 画像(CT, MRI)上の特徴的所見と1p/19q  
欠失の有無との相関を、grade 2-3 神経膠腫  
30例において、比較検討した。結果、石灰化  
有り、表層局在などが、欠失と相関する所見  
として確認された(学会発表9: 第29回日  
本脳腫瘍病理学会)。

## 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10件)

1) Miwa T, Oi S, Nonaka Y, Tamogami R,  
Sasaki H, Akiyama M, Yuza Y, Yokoi K,  
Yokokawa Y, Ida H:

Aggressive large cell medulloblastoma  
extending to the extracranial region in  
brain dead state. (原著、査読有)  
Childs Nerv Syst in press (2011)

2) Ohba S, Shimizu K, Shibao S, Miwa T,  
Nakagawa T, Sasaki H, Murakami H:

A glioblastoma arising from the attached  
region where a meningioma had been totally  
removed. (原著、査読有)  
Neuropathology 2011 Feb 1, Epub ahead of  
print

3) Hirose Y, Sasaki H, Miwa T, Ohba S,  
Ikeda E, Abe M, Ikeda S, Kobayashi M,  
Kawase T, Hasegawa M, Yoshida K:

Whole genome analysis from microdissected  
tissue revealed adult supratentorial  
grade II-III gliomas are divided into  
clinically relevant subgroups by genetic  
profile. (原著、査読有)  
Neurosurgery, 2011 Feb 23. Epub ahead of  
print

4) Miwa T, Oi S, Nonaka Y, Tamogami R,  
Sasaki H, Akiyama M, Yuza Y, Yokoi K,  
Yokokawa Y, Ida H:

Rapid spontaneous regression of  
multicentric infantile myofibromatosis in  
the posterior fossa and lumbar vertebra.  
(原著、査読有)

Childs Nerv Syst 27 (3):491-6, 2011

5) Miwa T, Hirose Y, Sasaki H, Ezaki T,  
Yoshida K, Kawase T:

Single copy gain of chromosome 1q is a

negative prognostic marker in pediatric non-ependymal, non-pilocytic gliomas.

(原著、査読有)

Neurosurgery 68 (1):206-12, 2011

6) 佐々木光 :

退形成性神経膠腫の多施設共同試験 —世界における動向— (総説)

新時代の脳腫瘍学 —診断、治療の最前線— (日本臨床 68巻 増刊号10), 日本臨床社, 大阪, 2010, pp616-627

7) Ohba S, Sasaki H, Kimura T, Ikeda E, Kawase T:

Clear cell meningiomas: three case reports with genetic characterization and review of the literature. (原著、査読有)

Neurosurgery 67: E870-871, 2010

8) 佐々木光、吉田一成、河瀬斌 :

専門医のための最新の知識—神経膠腫の遺伝子診断に基づくテーラーメイド治療。(総説)

脳神経外科速報 20:66-71, 2010

9) Miwa T, Hirose Y, Sasaki H, Ikeda E, Yoshida K, Kawase T:

Genetic characterization of adult infratentorial gliomas. (原著、査読有) Journal of Neuro-Oncology 91:251-5, 2009

10) 佐々木光、吉田一成、河瀬斌 :

神経膠腫における遺伝子診断と個別化治療。(総説)

脳神経外科 36:355-69, 2008

[学会発表](計9件)

1) 西山悠也、長久伸也、安達一英、吉田耕一郎、川瀬 司、長谷川光広、佐々木光、安倍雅人、片田和広、廣瀬雄一 : Gliomaにおける-1p/19q、+7各腫瘍群の放射線学的特徴に関する検討とその生物学的意義の考察(口演)

第29回日本脳腫瘍病理学会

2011.5.21、東京

2) 佐々木光、廣瀬雄一、戸田正博、大平貴之、吉田一成 : Low-grade gliomaの遺伝子診断とneoadjuvant approach (シンポジウム) 第15回日本脳腫瘍の外科学会

2010.10.2、大阪

3) 佐々木光 : Molecular-guided neoadjuvant approach for gliomas. (招待口演) 第3回三重脳腫瘍セミナー

2010.9.10、津

4) Sasaki H, Hirose Y, Katayama M, Yoshida K, Ohira T, Kawase T: Neoadjuvant approach for gliomas (口演)

18th International conference on brain tumor research and therapy

2010.5.20, Travemunde, Germany

5) 佐々木光、廣瀬雄一、片山 真、矢崎貴仁、戸田正博、吉田一成、河瀬 斌 : 遺伝子解析に基づくグリオーマの個別化治療。(シンポジウム)

第27回日本脳腫瘍学会

2009.11.9、大阪

6) 佐々木光 : Glioma genetics -history and clinical application- (招待口演)

Fukui Temodal Forum 2009

2009.10.1、福井

7) Ezaki T, Miwa T, Sasaki H, Hirose Y, Yoshida K, Kawase T: Genetic profiling of pediatric non-ependymal gliomas associated with temozolomide resistance.

(口演)

3rd Quadrennial Meeting of World Federation of Neuro-Oncology (WFNO)

2009.5.14, Yokohama

8) 佐々木光、廣瀬雄一 : 遺伝子解析に基づく神経膠腫の個別化治療。(ワークショップ) 第67回日本癌学会学術総会

2008.10.30、名古屋

9) 佐々木光、矢崎貴仁、戸田正博、廣瀬雄二、吉田一成、河瀬 斌：遺伝子診断に基づく神経膠腫の個別化治療。(シンポジウム)  
第26回日本脳腫瘍病理学会  
2008.5.23、東京

〔図書〕(計3件)

1) 佐々木光：

脳腫瘍。(著書)

In: 今日の治療指針 2012

山口徹、北原光夫、福井次矢編。

医学書院、東京、2012、in press。

2) 佐々木光

星細胞腫の治療選択。(著書)

In 脳腫瘍実践ケーススタディ第2巻

東京脳腫瘍治療懇話会 秋元治朗、田中聡編

株式会社エスアップ、東京、2010、pp55-58

3) 佐々木光

膠芽腫の治療：PD or pseudoPD (著書)

In 脳腫瘍実践ケーススタディ第2巻

東京脳腫瘍治療懇話会編 秋元治朗、田中聡編

株式会社エスアップ、東京、2010、pp59-62

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://web.sc.itc.keio.ac.jp/ns/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐々木 光 (SASAKI HIKARU)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：70245512

(2) 研究分担者

広瀬 雄一 (HIROSE YUICHI)

藤田保健衛生大学・医学部・教授

研究者番号：60218849

(3) 連携研究者

吉田 一成 (YOSHIDA KAZUNARI)

慶應義塾大学・医学部・教授

研究者番号：70166940