

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19790991
 研究課題名（和文） 小児悪性脳腫瘍における分子標的治療を目的とした PI3K シグナル伝達経路異常の探索
 研究課題名（英文） Alteration of PI3K signaling related genes in malignant pediatric brain tumor for molecular targeting therapy
 研究代表者
 喜多 大輔（KITA DAISUKE）
 金沢大学・医学系・助教
 研究者番号：10377385

研究成果の概要：細胞内シグナル伝達機構や薬剤感受性に関わる遺伝子変化を脳腫瘍の培養細胞および臨床検体において検討し、小児悪性脳腫瘍にはこの PI3K シグナルがあまり関与しないこと、また成人膠芽腫の薬剤耐性遺伝子調節発現におけるメチル化と mRNA 発現に相関があることを見出した。また、脳腫瘍についてのデータベースを作成し、石川県始め、近県 20 施設に配布した。本データベースの充実により、小児悪性脳腫瘍を始めとする脳腫瘍全般に関する知見を得る準備ができた。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,900,000	0	1,900,000
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	420,000	3,720,000

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：PI3K シグナル伝達経路、小児悪性脳腫瘍、神経膠芽腫、薬剤感受性、MGMT Promoter Methylation、Population based study、Database

1. 研究開始当初の背景

脳腫瘍は、小児の悪性新生物としては白血病、神経芽細胞種に次いで多く、小児期死亡の原因として大きな位置を占めている。胚細胞性腫瘍など一部の脳腫瘍においては寛解が得られるようになったものの、髄芽腫や未分化神経上皮腫瘍

（PNET）などの悪性脳腫瘍の 5 年生存率は 50%程度であり、新たな治療開発が求められている。放射線療法は、生命予後を改善させる意義が非常に高い反面、将来的に放射線誘発性脳腫瘍や脳梗塞、また知能低下などを来すことが懸念されるため、効果の高い化学療法を先行させ、

放射線治療開始時期を遅らせることや、照射範囲及び照射量を減らす工夫が必要とされている。現在 first line として用いられている白金製剤はこの問題点に対して一定の成果を挙げているが、蓄積性による腎毒性や聴力障害、骨髄抑制といった重篤な副作用のため、その使用には制限がある。また、再発を認める症例に用いる second line の抗がん剤に関しては、現状では一定の見解を認めていない。このため、白金製剤以外に優れた治療効果が期待される薬剤を見つけ出すことは、小児の再発性の悪性脳腫瘍の予後を改善させる上で極めて重要な課題であった。

2. 研究の目的

本研究は、髄芽腫を始めとした小児悪性脳腫瘍において PI3 キナーゼ (PI3K) シグナル経路の遺伝子異常やシグナル活性化異常の頻度、並びに、各異常の相互関係を明らかにすること、さらに、次世代抗がん剤である PI3K シグナルタンパク標的阻害剤の抗腫瘍効果を予測することを目的とした。

3. 研究の方法

悪性脳腫瘍より得られたならびに細胞株臨床検体について、1) PIK3CA 遺伝子変異、2) PIK3CA 遺伝子増幅、3) PTEN 遺伝子変異、4) EGFR 遺伝子増幅 をそれぞれ検討した。さらに薬剤感受性規定因子である MGMT の遺伝子発現調節部位の DNA メチル化と MGMT mRNA の発現を検討した。

4. 研究成果

培養細胞において PIK3CA 遺伝子増幅が 50% に認められた。また PTEN の遺伝子変異が 75% と高率に認められたものの、PIK3CA の遺伝子

変異や EGFR の遺伝子増幅は認められなかった。この結果、同様の遺伝子変化を持つ場合にのみ、脳腫瘍における抗がん剤感受性試験のモデルとなることが期待された。培養細胞における検討後、髄芽腫 20 例について同様の検討を行ったが、いずれの遺伝子変異も認められなかった。このことから、上記細胞モデルは成人 Glioma への検討に有用であることが判明した。

Glioma の薬剤感受性規定因子である MGMT の遺伝子発現調節部位の DNA メチル化と MGMT mRNA の発現を検討したところ、非メチル化を示す検体では MGMT mRNA の発現低下が認められることが明らかになった。脳腫瘍における、細胞内シグナル伝達機構や薬剤感受性に関わる遺伝子変化を検討し、小児悪性脳腫瘍を始めとする脳腫瘍全般に関する一定の知見を得た。脳腫瘍についてのデータベースを作成し、石川県、福井県、富山県の 20 施設に配布し、データを収集中である。本データベースの充実により、小児悪性脳腫瘍を始めとする脳腫瘍全般に関する知見を得る準備ができた。

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. Kita D, Ciernik IF, Vaccarella S, Franceschi S, Kleihues P, Lutolf UM, Ohgaki H: Age as a Predictive Factor in Glioblastomas: Population-Based Study. *Neuroepidemiology* 33: 17-22, 2009, 査読有
2. Zawlik I, Kita D, Vaccarella S, Mittelbronn M, Franceschi S, Ohgaki H: Common polymorphisms in the MDM2 and TP53 genes and the relationship between TP53 mutations and patient outcomes in glioblastomas. *Brain Pathol* 19: 188-194, 2009, 査読有

3. Zawlik I, Vaccarella S, Kita D, Mittelbronn M, Franceschi S, Ohgaki H: Promoter methylation and polymorphisms of the MGMT gene in glioblastomas: a population-based study. *Neuroepidemiology* 32: 21-29, 2009, 査読有

4. Hirota Y, Tachibana O, Uchiyama N, Hayashi Y, Nakada M, Kita D, Watanabe T, Higashi R, Hamada J: Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and its receptor in human meningiomas. *Clin Neurol Neurosurg* 111: 127-133, 2009, 査読有

5. Hayashi Y, Uchiyama N, Nakada M, Iwato M, Kita D, Higashi R, Hirota Y, Kai Y, Kuratsu J, Hamada J: A reevaluation of the primary diagnosis of hemangiopericytoma and the clinical importance of differential diagnosis from solitary fibrous tumor of the central nervous system. *Clin Neurol Neurosurg* 111: 34-38, 2009, 査読有

6. Hayashi Y, Shima H, Kita D, Kinoshita M, Yoshida Y, Hasegawa M, Hamada J: Intracranial extension of meibomian gland carcinoma with pagetoid changes. *J Clin Neurosci* 16: 568-570, 2009, 査読有

7. 喜多大輔, 甲斐 豊、二見一也、橋本正明、林康彦、濱田潤一郎: シャント手術の適応に迷った外傷後脳室拡大の2症例. 日本正常圧水頭症研究会プロシーディング: 2009, 査読無

8. 中田光俊, 喜多大輔: おもな疾患と画像の特徴 3「良性脳腫瘍, 悪性脳腫瘍」. *ブレインナーシング*: 58-63, vol. 5, 2007, 査読無

9. Kita D, Yonekawa Y, Weller M, Ohgaki H: PIK3CA alterations in primary (de novo) and secondary glioblastomas. *Acta Neuropathol* 113: 295-302, 2007, 査読有

10. Kita D, Tachibana O, Nagai Y, Sano H, Yamashita J: Granulomatous pachymeningitis around the sella turcica (Tolosa-Hunt syndrome) involving the hypophysis--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 47: 85-88, 2007, 査読有

〔学会発表〕(計10件)

1. 喜多大輔, 林裕、林康彦、中田光俊、木下雅史、全陽、内山尚之、濱田潤一郎: A case of malignant glioma with germline Fas mutation. 第66回日本癌学会学術総会 平成20年10月28日, 名古屋
2. 喜多大輔, 林裕、林康彦、中田光俊、木下雅史、全陽、内山尚之、濱田潤一郎: 生殖細胞性 Fas 遺伝子変異および TP53 変異を伴った pilomyxoid astrocytoma. 第67回日本脳神経外科学会総会 平成20年10月2日, 盛岡
3. 喜多大輔, 林裕、林康彦、中田光俊、木下雅史、全陽、内山尚之、濱田潤一郎: 自己免疫性リンパ球増殖症候群 (ALPS) の若年男性に発症した右側頭葉腫瘍. 第39回北陸脳腫瘍懇話会 平成20年6月21日, 金沢
4. 喜多大輔, 甲斐 豊、二見一也、橋本正明、林 康彦、濱田潤一郎: シャント手術の適応に迷った外傷後脳室拡大の2症例. 第9回日本正常圧水頭症研究会 平成20年3月1日, 金沢
5. 喜多大輔, 米川泰弘、Michael Weller、大垣比呂子、中田光俊、濱田潤一郎: 神経膠芽腫における PI3K シグナル伝達経路異常 第25回日本脳腫瘍学会 平成19年12月9日, 東京
6. Kita D, Yonekawa Y, Weller M, Ohgaki H, Nakada M, Hamada J.: PI3K pathway alterations in glioblastomas. 5th Meeting

of the Asian Society for Neuro-Oncology
November 2-4, 2007, Istanbul, Turkey

7. 喜多大輔、林 康彦、木下雅史、濱田潤一郎、矢野茂敏:乳汁分泌・月経過少を呈した下垂体病変の1例. 第38回北陸脳腫瘍懇話会 平成19年10月20日, 福井

8. 喜多大輔、林 裕、廣田雄一、東 良、中田光俊、内山尚之、濱田潤一郎、森岡基浩:覚醒下開頭腫瘍摘出術を行った再発乏突起膠腫の1例. 第13回日本脳神経外科学会中部地方会 平成19年10月13日, 金沢

9. 喜多大輔、米川泰弘、Michael Weller、大垣比呂子、中田光俊、濱田潤一郎:PI3K pathway alterations in glioblastomas. 第66回日本癌学会学術総会 平成19年10月5日, 横浜

10. 喜多大輔、米川泰弘、Michael Weller、大垣比呂子、中田光俊、濱田潤一郎:神経膠芽腫におけるPI3Kシグナル伝達経路異常. 第66回日本脳神経外科学会総会 平成19年10月4日, 東京

〔その他〕

受賞

平成20年度 日本脳神経外科学会奨励賞

(腫瘍部門)

6. 研究組織

(1)研究代表者

喜多 大輔 (KITA DAISUKE)

金沢大学・医学系・助教

研究者番号:10377385

(2)研究分担者

(3)連携研究者