

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 4 月 13 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791337

研究課題名（和文） 小児期星細胞腫の特徴および悪性化に関わる遺伝子異常に関する研究

研究課題名（英文） Genetic alteration of pediatric astrocytic tumors associated with malignant transformation

研究代表者

喜多 大輔 (KITA DAISUKE)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：10377385

研究成果の概要（和文）：

毛様星細胞腫における病理組織と遺伝子変異による診断の相関、ならびに客観性の有無を検討した。その結果、遺伝子異常の有無が、病理診断と比較し概ね妥当であることを確認した。この中で、BRAF 遺伝子変化の見られなかった腫瘍について、毛様星細胞腫ではなく退形成星細胞腫と診断すべき症例を詳細に検討し、FAS 遺伝子異常と P53 遺伝子異常が重複したことで悪性化を来したことが示された。

研究成果の概要（英文）：

We assessed the relationship between histology and genetic alteration of pilocytic astrocytomas, and found there were strong correlation between BRAF gene alteration and histological accuracy. We then researched a tumor which had been diagnosed as pilocytic astrocytoma. We re-diagnosed it as anaplastic astrocytoma and found that the tumor could be associated with concomitant mutations of FAS and TP53, and it might progress secondarily from the long-standing diffuse astrocytoma via uncommon genetic alterations.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：脳腫瘍学

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：小児脳腫瘍、星細胞腫、遺伝子変異、悪性化機構

1. 研究開始当初の背景

毛様星細胞腫 (Pilocytic astrocytoma 以下 PA) は、小児期に発症する最多の脳腫瘍であり、小脳、脳幹、脳底部（視床下部、視神経、視交叉、視床、大脳基底核）、大脳半球表層に好発する。比較的緩徐な発育様式を示すことから、脳腫瘍 WHO 分類では Grade I、即ち

「全摘すれば再発しない良性腫瘍」とされている。しかしながら、脳底部や脳幹部に発生したものには手術不能例が多く、周囲組織への浸潤を示すことから一概に「良性腫瘍」と呼ぶことは適切ではない。加えて小児期の脳神経は放射線治療に対して極めて脆弱であるため、手術不能例や残存腫瘍に対する放射線治療の適応には慎重にならざるをえず、そ

れ故、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であり、そのためには正確な診断が必要不可欠であった。

2. 研究の目的

以上の背景により、以下の3点を目的として本研究を遂行した。

- 1) PAにおける亜型を病理学的・分子生物学的に鑑別し、予後規定因子を明らかにすること。
- 2) アポトーシス関連遺伝子 FAS 変異家系内に発生した毛様類粘液星細胞腫(以下 PMA)において、腫瘍悪性化機構に関する知見を加えること。
- 3) 星細胞腫瘍全般の化学療法感受性やシグナル伝達異常について、自験例を踏まえて包括的に報告すること。

3. 研究の方法

- 1) 当科における PA 症例を review し、PMA と再診断される症例が何例含まれているかを病理学的に検討した。
- 2) BRAF 遺伝子、IDH 遺伝子の変異を検討し、分子生物学的診断の正確性について検討した。その中で PMA と判定された症例について、幼少期より認められていた低悪性度病変との遺伝子発現の比較を行った。
- 3) 悪性神経膠腫における第一選択薬である Temozolomide への感受性を確認するため、化学療法抵抗因子 MGMT プロモータ領域のメチル化を判定した。さらに、PA のみならず、悪性星細胞腫における検討を行った。

4. 研究成果

- 1, 2) 毛様星細胞腫における病理組織と遺伝子変異による診断の相関、ならびに客観性の有無を検討した。その結果、遺伝子異常の有無が、病理診断と比較し概ね妥当であることを確認した。この中で、BRAF 遺伝子変化の見られなかった腫瘍について、毛様星細胞腫ではなく退形成星細胞腫と診断すべき症例を詳細に検討したところ、FAS 遺伝子異常と P53 遺伝子異常が重複したことで悪性化を来したことが示された。この結果を NeuroPathology and Applied Neurobiology 誌に発表した(論文 2. 筆頭著者)。
- 3) 悪性星細胞腫における抗がん剤抵抗蛋白である MGMT について、同遺伝子のプロモーターメチル化と同蛋白の発現レベルの間に正の相関があることを見出し Japanese Journal of Clinical Oncology 誌に発表した(論文 3. 共著)。さらに悪性星細胞腫における細胞内シグナル伝達経路異常についての最近の知見を自験例も含めて review し、

Cancers 誌に報告した(論文 4. 共著)。星細胞腫の悪性型である神経膠芽腫において sphingosine-1-phosphate receptor type 1 発現量が細胞分裂や予後と相関することを Journal of Neuro-oncology 誌、および International Journal of Cancer 誌に発表した(論文 6, 7. 共著)。また、神経膠芽腫における髄液播種と 5-ALA による脳室壁蛍光術中所見とが相関することを見出し Journal of Neurosurgery 誌に発表した(論文 8. 共著)。神経膠芽腫における RNAi に関する知見を review し、RNA Technologies and Their Applications (Springer) に掲載した(論文 7. 共著)。小児脳腫瘍に合併した水頭症に対し、シャント手術の合併症に関する論文を Neurologica Medico-Chirurgica 誌に発表した(論文 10. 筆頭著者)。その他、下垂体腫瘍の妊婦例に関し、抗利尿ホルモンが妊娠中に枯渇しがちなことから水分管理に十分な注意が必要であることを Neuroendocrinology Letters 誌に報告した(論文 1. 筆頭著者)。悪性髄膜腫に対し、シグナル伝達蛋白発現量に基づいたテーラーメイド分子標的治療を応用し、その結果を NeuroPathology and Applied Neurobiology 誌に報告した(論文 5. 共著)。

一連の業績は、悪性脳腫瘍に対し生物学的特徴に基づいた治療戦略を練る上で有用な知見といえる。

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., Hayashi Y, Sano H, Takamura T, Hayashi Y, Tachibana O, Hamada J. (2012). "Postoperative diabetes insipidus associated with pituitary apoplexy during pregnancy." Neuroendocrinol Lett (in press) 【査読有】
2. Kita, D., Hayashi, Y., Watanabe, T., Korshunov, A., von Deimling, A., Nakada, M., Kasahara, Y., Zen, Y. and Hamada, J. (2011). "Secondary anaplastic astrocytoma developing in a young adult with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)." NeuroPathol Appl Neurobiol 37(4): 423-7. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2010.01123.x 【査読有】
3. Suzuki, T., Nakada, M., Yoshida, Y., Nambu, E., Furuyama, N., Kita, D.,

Hayashi, Y. and Hamada, J. (2011). "The correlation between promoter methylation status and the expression level of O6-methylguanine-DNA methyltransferase in recurrent glioma." *Jpn J Clin Oncol* 41(2): 190-6. DOI: 10.1093/jjco/hyq224 【査読有】

4. Nakada, M., Kita, D., Watanabe, T., Hayashi, Y., Teng, L., Pyko, I. V. and Hamada, J. (2011). "Aberrant Signaling Pathways in Glioma." *Cancers* 3: 3242-78 DOI: 10.3390/cancers3033242 【査読有】

5. Yoshikawa, A., Nakada, M., Ohtsuki, S., Hayashi, Y., Obuchi, W., Sato, Y., Ikeda, C., Watanabe, T., Kawahara, Y., Hasegawa, T., Sabit, H., Kita, D., Nakanuma, Y., Terasaki, T. and Hamada, J. (2011). "Recurrent anaplastic meningioma treated by sunitinib based on results from quantitative proteomics." *Neuropathol Appl Neurobiol.* 38(1): 105-10. DOI: 10.1111/j.1365-2990.2011.01197.x 【査読有】

6. Yoshida, Y., Nakada, M., Sugimoto, N., Harada, T., Hayashi, Y., Kita, D., Uchiyama, N., Yachie, A., Takuwa, Y. and Hamada, J. (2010). "Sphingosine-1-phosphate receptor type 1 regulates glioma cell proliferation and correlates with patient survival." *Int J Cancer* 126(10): 2341-52. DOI: 10.1002/ijc.24933 【査読有】

7. Yoshida, Y., Nakada, M., Harada, T., Tanaka, S., Furuta, T., Hayashi, Y., Kita, D., Uchiyama, N. and Hamada, J. (2010). "The expression level of sphingosine-1-phosphate receptor type 1 is related to MIB-1 labeling index and predicts survival of glioblastoma patients." *J Neurooncol* 98(1): 41-7. DOI: 10.1007/s11060-009-0064-5 【査読有】

8. Hayashi, Y., Nakada, M., Tanaka, S., Uchiyama, N., Kita, D. and Hamada, J. (2010). "Implication of 5-aminolevulinic acid fluorescence of the ventricular wall for postoperative communicating hydrocephalus associated with cerebrospinal fluid dissemination in patients with glioblastoma multiforme: a report of 7 cases." *J Neurosurg* 112(5): 1015-19. DOI: 10.3171/2009.8.JNS09516. 【査読有】

9. Nakada, M., Kita, D., Hayashi, Y., Kawasaki, K., Hamada, J. and Minamoto, T. (2010). RNAi in Malignant Brain Tumors: Relevance to Molecular and Translational Research RNA Technologies and Their Applications, 2010, 107-129 DOI: 10.1007/978-3-642-12168-5_5 【査読有】

10. Kita, D., Y. Hayashi, M. Kinoshita, K. Ohama and J. Hamada. (2010). Scrotal Migration of the Peritoneal Catheter of a Ventriculoperitoneal Shunt in a 5-Year-Old Male. *Neurologia medico-chirurgica*, 50(11): 1122-5. DOI:10.2176/nmc.50.1122 【査読有】

〔学会発表〕 (計 14 件)

1. 喜多大輔、林 康彦、岩戸雅之、林 裕、立花 修、濱田潤一郎：
蝶形骨洞内の正中同定に関わる構造の検討
第 70 回日本脳神経外科学会総会 平成 23 年
10 月 12-14 日、横浜 (パシフィコ横浜)

2. 喜多大輔、林 康彦、濱田潤一郎：
治療に難渋した脳室内出血の 1 例
第 1 回中部神経内視鏡フォーラム、平成 23
年 9 月 24 日、名古屋 (ウインクあいち)

3. 喜多大輔、林 康彦、濱田潤一郎：
治療に難渋した脳室内出血の 1 例
第 1 回中部神経内視鏡勉強会、平成 23 年 9
月 16 日、福井 (国民宿舎鷹巣荘)

4. 喜多大輔、林 康彦、木下雅史、北林朋宏、
立花 修、濱田潤一郎：
発症 4 カ月後の摘出術で眼球運動障害が改善
した下垂体腫瘍の 1 例
第 17 回北陸間脳下垂体研究会、平成 23 年 8
月 27 日、福井 (メルパルク福井)

5. 喜多大輔、林康彦、濱田潤一郎：
急性水頭症を伴う脳室内出血に対する治療
京都髄液フォーラム'23, 平成 23 年 8 月 7 日、
京都 (京都府立大学)

6. D.Kita, Y. Hayashi, J. Hamada:
Treatment options and complications of
hydrocephalus in Kanazawa University
Hospital.
6th Japan-Russia Workshop on Neuroscience,
平成 23 年 7 月 4-6 日, Krasnoyarsk, Russia
(Krasnoyarsk Medical University)

7. 喜多大輔、林 康彦、佐野宏樹、濱田潤一

郎、加藤健一郎、篁 俊成、若松弘一、立花修:

妊娠中に下垂体卒中を呈した非機能性下垂体腺腫の1例

第21回日本間脳下垂体腫瘍学会, 平成23年3月11日, 東京(秋葉原コンベンションホール)

8. 喜多大輔、林 康彦、古田拓也、濱田潤一郎、山崎法明、宇野英一、荒川泰明、橋本正明:

内視鏡的第3脳室底開窓術を行ったPersistent Blake's Pouch Cystの4例

第11回日本正常圧水頭症研究会, 平成23年2月12日, 千歳(ANAクラウンプラザ千歳)

9. 喜多大輔、林 康彦、内山尚之、林 裕、濱田潤一郎、岩戸雅之、東壮太郎、廣田雄一、池田正人

脳室内出血に対し内視鏡的血腫除去を行った7例の検討

第17回日本神経内視鏡学会, 平成22年12月10日, 千葉(幕張メッセ)

10. 喜多大輔、林裕、林康彦、中田光俊、渡辺卓也、Andrey Korshunov、Andreas von Deimling、全陽、笠原善仁、濱田潤一郎

Secondary anaplastic astrocytoma developing in a young adult with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)

第28回日本脳腫瘍学会, 平成22年11月28日, 軽井沢(軽井沢プリンスホテル)

11. 喜多大輔、林 康彦、中田光俊、毛利正直、内山尚之、林 裕、濱田潤一郎

水頭症患者における透明中隔自然穿破に関わる因子の検討

第69回日本脳神経外科学会総会, 平成22年10月27日, 福岡(福岡国際会議場)

12. 喜多大輔、林裕、林康彦、中田光俊、渡辺卓也、Andrey Korshunov、Andreas von Deimling、全陽、笠原善仁、濱田潤一郎

Secondary anaplastic astrocytoma developing in a young adult with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS)

第69回日本癌学会学術総会 平成22年9月23日, 大阪(大阪国際会議場)

13. 喜多大輔、林 康彦、佐野宏樹、濱田潤一郎、加藤健一郎、篁 俊成、若松弘一、立花修

妊娠中に下垂体卒中を呈した非機能性下垂体腺腫の1例

第16回北陸間脳下垂体研究会, 平成22年9

月4日, 金沢(金沢都ホテル)

14. 喜多大輔、林 康彦、木下雅史、濱田潤一郎、小浜和憲

脳室腹腔シヤントの陰嚢内迷入

—自験例および報告例の検討—

第38回日本小児脳神経外科学会, 平成22年6月4日, 富山(富山国際会議場)

[その他]

ホームページ等

http://kurt.kanazawa-u.ac.jp/souran_ku/info.php?teacher_id=240

6. 研究組織

(1) 研究代表者

喜多 大輔 (KITA DAISUKE)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号: 10377385

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし