

平成23年 4月 4日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21791351

研究課題名（和文） 髄芽腫の分子遺伝学的解析と診断法の確立

研究課題名（英文） Cytogenetic analysis and classification of medulloblastoma

研究代表者

見崎 孝一（MISAKI KOICHI）

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：20507082

研究成果の概要（和文）：髄芽腫の摘出標本を病理学的に検討し Wnt signal pathway 関連因子を解析した。その結果 3 例が脳腫瘍 WHO 分類で新たに追加された髄芽腫の亜型であることが判明した。また細胞増殖に作用する cyclin D1 の免疫組織化学法による陽性 7 例は全例死亡しており、予後不良の傾向があることを見出した。以前の研究成果と合わせると髄芽腫においては予後良好因子として免疫組織化学による  $\gamma$ -catenin が、予後不良因子として cyclin D1 の陽性所見が判明し、髄芽腫の予後を判定する上で一定の知見を得ることができた。

研究成果の概要（英文）：We performed pathological classification of primary medulloblastomas and examined molecules on the Wnt signal pathway by immunohistochemical and cytogenetic analyses. Pathologically, three patients were diagnosed with newly established subtype of medulloblastoma. Immunohistochemical cyclin D1 expression showed a trend of adverse outcome and all seven patients with cyclin D1 expression expired. On the contrary,  $\gamma$ -catenin expression correlated with good prognosis among the molecules analyzed. This research contributed to prognostic evaluation of medulloblastomas.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：髄芽腫, 分子遺伝学, 病理学, catenin, Wnt pathway

## 1. 研究開始当初の背景

脳腫瘍は小児悪性腫瘍の中で白血病、神経芽細胞腫に続いて多く、小児期死亡の大きな原因である。小児脳腫瘍の中でも髄芽腫は髄腔内に播種しやすい特徴を持つため根治が困難で、その治療は腫瘍を可及的に切除した上で放射線療法、化学療法を併用して集学的に行われている。しかし治療抵抗性を示す極めて予後不良例が存在するため、現在のような画一的な治療方法ではなく個々の悪性度に応じた治療方針の確立が切に望まれていた。

小児悪性脳腫瘍の中で特に髄腔内播種の傾向が強く予後不良である髄芽腫において、治療反応の予測を病理学的分類に基づいて行っていたが、予後と必ずしも関連せず臨床応用には不十分であった。しかし 2007 年に脳腫瘍 WHO 分類が改定され、組織学的亜型の追加により病理診断で予後を占める可能性が高まったが、分子遺伝学的解析との相関や予後予測に関して不明な点が多い状況であった。また細胞遺伝学的解析が進んだ結果、細胞増殖シグナル (Wnt signal pathway) の標的遺伝子である *c-myc* 遺伝子の増幅と mRNA の過剰発現が有意に予後不良と関連することが報告された。しかしこの *myc* の関連因子との作用機序については十分に解明されていなかった。

これらの病理学的分類や細胞遺伝学的解析を統合して臨床応用可能な診断システムを確立して、予後予測に基づいた治療方針をたてることが、臨床上極めて重要な課題であった。

## 2. 研究の目的

本研究は、髄芽腫において細胞増殖シグナルである Wnt signal pathway を網羅的に解析して予後との相関を明らかにし、臨床応用可能な診断システムを確立することを目的とした。

## 3. 研究の方法

髄芽腫より得られた摘出標本を対象として、2007 年に改定された脳腫瘍 WHO 分類に基づいて病理学的診断を再分類した。さらに Wnt pathway 上の候補蛋白である catenin, *c-myc*, *N-myc*, *cyclin D1* について細胞遺伝学的解析を行った。

## 4. 研究成果

病理学的検討を行ったところ、脳腫瘍 WHO 分類で追加された髄芽腫の亜型である「medulloblastoma with extensive nodularity」と「anaplastic medulloblastoma」がそれぞれ 1 例及び 2 例該当することが判明した。特に後者は予後不良とされる亜型であるが、1 例は治療 6 ヶ月後に死亡し、残る 1 例は 10 年以上生存しており対照的な予後であった。この 2 症例に弁別式 PCR 法を行うと生存例では *N-myc* の死亡例では *c-myc* の遺伝子増幅を認めた。また研究者が本腫瘍の予後良好因子と発表した  $\gamma$ -catenin を免疫組織化学で検討すると生存

例でのみ陽性であった。この結果により再分類された病理診断によっても予後予測は困難だが、分子遺伝学的診断により予後を判定し得ることを示す新たな知見と考えられた。さらに Wnt signal pathway 関連因子を解析した結果、核内蛋白として細胞増殖に作用する cyclin D1 の免疫組織化学法による陽性例は予後不良の傾向があることも見出したが、予後との統計学的な有意差は得られなかった。しかし cyclin D1 陽性であった 7 例は全例診断後 2 年以内に死亡していることから臨床的意義はあると考えられた。

以上の結果から、髄芽腫においては予後良好因子として免疫組織化学による  $\gamma$ -catenin が、予後不良因子として cyclin D1 の陽性所見と c-myc 遺伝子増幅が判明し、髄芽腫の予後を判定する上で一定の知見を得ることができた。

#### 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 5 件)

- ① Misaki K, Nakada M, Mohri M, Hayashi Y, Hamada J. MGMT promoter methylation and temozolomide response in choroid plexus carcinoma. Brain Tumor Pathol, 2011, in press, 査読有
- ② Misaki K, Uchiyama N, Nitta H, Hamada J. Ruptured internal carotid artery aneurysm at the origin of a perforating artery associated with a hyperplastic anomalous anterior choroidal artery -case report-. Neurol Med Chir, 50(2010), 466-469, 査読有

- ③ Misaki K, Uchiyama N, Hayashi Y, Hamada J. Unusual delayed hydrocephalus after bare platinum coil embolization of an unruptured aneurysm -case report-. Neurol Med Chir, 50(2010), 581-585, 査読有
- ④ 見崎孝一 (他 10 名, 6 番目), 海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻に対する double microcatheter 法による経静脈的塞栓術. Journal of Neuroendovascular therapy, 4(2010), 査読有
- ⑤ Misaki K, Uchiyama N, Hayashi Y, Hamada J. Intracerebral hemorrhage secondary to ventriculoperitoneal shunt insertion-four case reports, Neurol Med Chir, 50(2010), 76-79, 査読有

[学会発表] (計 6 件)

- ① 見崎孝一, 頸動脈ステント留置術における Angioguard XP に捕捉された debris の発生因子, 第 26 回日本脳神経血管内治療学会総会, 2010 年 11 月 20 日, 北九州国際会議場 (福岡県)
- ② 見崎孝一, CT によるプラーク評価と頸動脈ステント留置術後の遠位塞栓の検討, 第 69 回脳神経外科学会学術総会, 2010 年 10 月 28 日, 福岡国際会議場(福岡県)
- ③ 見崎孝一, もやもや病に伴う未破裂末梢性動脈瘤が 2 年後に破裂した 1 例, 第 39 回日本脳卒中の外科学会, 2010 年 4 月 16 日, 岩手県民会館 (岩手県)
- ④ 見崎孝一, CT によるプラーク評価と頸動脈ステント留置術後の遠位塞栓の検討, 第 25 回日本脳神経血管内治療学会総会, 2009 年 11 月 20 日, オーバードホール (富山県)

- ⑤ 見崎孝一, 未破裂脳動脈瘤に対する bare platinum coil のみのコイル塞栓術後に遅発性水頭症を発症した一例, 第 68 回脳神経外科学会学術総会, 2009 年 10 月 16 日, 京王プラザホテル (東京都)
- ⑥ 見崎孝一, 右横静脈洞硬膜動静脈瘻に対して遺残左上大静脈経路で対側より経静脈的塞栓術を行った 1 例, 第 32 回中部地区脳神経血管内手術懇話会, 2009 年 8 月 29 日, ホテルアソシア高山 (岐阜県)

〔図書〕 (計 1 件)

- ① 見崎孝一, 濱田潤一郎, メディカ出版, ブレインナーシング, 2010 年, 204 頁 ~208 頁

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

見崎 孝一 (MISAKI KOICHI)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号 : 20507082

### (2) 研究分担者

該当なし

### (3) 連携研究者

該当なし