

## 「脳腫瘍である神経膠腫の悪性化・再発時に起きるゲノム変化を解明」

### 1. 発表者：

武笠晃丈（東京大学医学部附属病院 脳神経外科 特任講師（病院）[助教]）

斉藤延人（東京大学医学部附属病院 脳神経外科 教授）

油谷浩幸（東京大学先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス分野 教授）

### 2. 発表のポイント：

- ◆低悪性度の神経膠腫（グリオーマ）が診療経過中に悪性に転化し再発する過程に生じる遺伝子変異を、全遺伝子解析を行って解明しました。
- ◆神経膠腫の再発に際しては新たな遺伝子変異が出現することや、抗がん剤による治療症例の半数程度で特定の塩基変異が高頻度に生じることを観察しました。
- ◆神経膠腫の再発時の遺伝子異常が、抗がん剤治療により著明な影響を受ける可能性があることが明らかとなり、抗がん剤治療の最適化について検討を促す契機となるものです。

### 3. 発表概要：

神経膠腫（グリオーマ）は、代表的な脳腫瘍のひとつです。診療経過中に悪性に転化することが知られており、多くの患者さんにおいて、この悪性への転化が死亡の原因になっています。しかしながら、この悪性転化の機構については、未だ良く分かっておらず、そのため再発時の治療法選択がしばしば困難です。

そこで今回、東京大学医学部附属病院 斉藤延人教授、武笠晃丈特任講師（病院）[助教]、東京大学先端科学技術研究センター 油谷浩幸教授、及び大学院生の相原功輝らは、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校のグループなどと共同で、低悪性度の神経膠腫（グリオーマ）が診療経過中に悪性に転化し再発する過程に生じる遺伝子変異を、全遺伝子解析を行って詳細に解析しました。これにより、再発に際しては新たな遺伝子変異が出現し、なかでも抗がん剤の一種であるアルキル化剤（注1）による治療が解析した23症例中10例で行われていましたが、その症例の半数程度で特定の塩基変異（シトシン/グアニンがチミン/アデニンに置換する変異）が高頻度に生じることを観察しました。

本成果は、特に低悪性度の腫瘍に対しての抗がん剤治療法の最適化について、検討を促す契機となるものです。なお、本研究は次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムの一環として行われたものであり、また、医学研究における国際共同研究であることが特筆すべき点です。本成果は、米国の論文誌「Science」への掲載に先駆け、オンライン版の「Science Express」に米国東部時間12月12日に掲載されます。

### 4. 発表内容：

<研究の背景>

神経膠腫（グリオーマ）は、代表的な脳腫瘍のひとつであり、全脳腫瘍の約4分の1を占めています。そのうち悪性度の低い神経膠腫は、診療経過中に悪性度の高い腫瘍に転化することが知られており、多くの患者さんにおいて、この悪性転化が死亡の契機になっています。この悪性への転化の機構については、悪性の神経膠腫の経過を理解する上でも重要であり、また

この機構を解明することにより治療の良い標的が見つかると考えられているにもかかわらず、未だ良く分かっていません。これまでの、この悪性転化に焦点をあてた研究は、限られた数の遺伝子のみを対象にしたものや、古い手法を用いて解析したものが多く、その遺伝子変異の網羅的な解析は行われてきませんでした。

#### <研究内容>

そこで今回東京大学の研究グループは、米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校などとの国際的な共同研究のもと、低悪性度の神経膠腫（グリオーマ）が診療経過中に悪性に転化し再発する過程に生じる遺伝子変異とその様式の変化を、初発時と悪性転化時の手術摘出腫瘍検体を用いて比較する詳細な全遺伝子解析（全エクソーム解析）を行い観察しました。

その結果、再発に際しては新たな遺伝子変異がさまざまな形で出現すること、逆に初発時に存在した遺伝子変異（例えば TP53 遺伝子や ATRX 遺伝子のように腫瘍化において重要な遺伝子であっても）が、再発時には消失することがあることを、体系的に観察できました。そしてこのような結果は、再発時の腫瘍は、いくつかの重要な遺伝子変異（IDH1 遺伝子変異など）を除くと、腫瘍形成の初期の細胞から早い段階で枝分かれして進化した、初発時とは随分と異なる遺伝子変異のセットを有する腫瘍でありうることを示すものでした。

また、治療の過程で抗がん剤の一種であるアルキル化剤（注1）を使用した症例の半数程度で、シトシン/グアニンがチミン/アデニンに置換する変異が、きわめて高頻度に生じることが観察されました。また、そのような腫瘍には DNA ミスマッチ修復遺伝子（注2）の異常を生じていることが確認されました。さらに、この高頻度の遺伝子変異により、再発時の腫瘍細胞においては、がん細胞の増殖に関与するシグナル伝達経路（例えば、AKT-mTOR 経路など）の活性化やがん抑制遺伝子の不活化が見いだされました。このように、悪性の神経膠腫の経過に際して自然に起こるゲノム変化に加えて、抗がん剤の治療によって神経膠腫のゲノムに著明な変化が引き起こされていることが明らかとなりました。

#### <今後の展開・社会的影響>

本研究の結果は、特に低悪性度の神経膠腫の治療において、抗がん剤（アルキル化剤）を使用する際の注意点や、使用する抗がん剤の最適化について検討を促す契機となるものです。今後、臨床試験などに登録された経過を詳細に知りうる多数の症例に対して、ゲノム解析を併用した調査・研究をしていく必要性も示唆されます。

本研究では、文部科学省の次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラムが目指す「個別症例の治療経過観察と平行してゲノム解析をおこない、治療戦略を最適化すること」の重要性を示す事例と言えます。さらに、今回の研究は、カリフォルニア大学サンフランシスコ校のグループでも同様の症例を観察したことから共同の研究成果として発表に至ったものでもあり、これからの医学研究における国際連携の重要性を示した点に特徴があります。

#### 5. 発表雑誌：

雑誌名：「Science」

（オンライン版 Science Express にて米国東部時間 2013 年 12 月 12 日に掲載予定）

論文タイトル：

Mutational Analysis Reveals the Origin and Therapy-driven Evolution of Recurrent Glioma

著者：

Brett E. Johnson, Tali Mazor, Chibo Hong, Michael Barnes, Koki Aihara, Cory Y. McLean, Shaun D. Fouse, Shogo Yamamoto, Hiroki Ueda, Kenji, Tatsuno, Saurabh Asthana, Llewellyn E. Jalbert, Sarah J. Nelson, Andrew W. Bollen, W. Clay Gustafson, Elise Charron, William A. Weiss, Ivan V. Smirnov, Jun S. Song, Adam B. Olshen, Soonmee Cha, Yongjun Zhao, Richard A. Moore, Andrew J. Mungall, Steven J.M. Jones, Martin Hirst, Marco A. Marra, Nobuhito Saito, Hiroyuki Aburatani, Akitake Mukasa, Mitchel S. Berger, Susan M. Chang, Barry S. Taylor, Joseph F. Costello

## 6. 問い合わせ先:

<本件に関するお問合せ>

武笠晃丈 (むかさ あきたけ)

東京大学医学部附属病院 脳神経外科 特任講師 (病院) [助教]

TEL : 03-5800-8853 FAX : 03-5800-8655

e-mail : mukasa-nsu@umin.ac.jp

油谷浩幸 (あぶらたに ひろゆき)

東京大学先端科学技術研究センター ゲノムサイエンス分野 教授

TEL : 03-5452-5352 FAX : 03-5452-5355

e-mail : haburata-tky@umin.ac.jp

<取材に関するお問合せ>

東京大学医学部附属病院

パブリックリレーションセンター (担当: 小岩井、渡部)

TEL : 03-5800-9188 FAX : 03-5800-9193

e-mail : pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp

東京大学 先端科学技術研究センター

広報・情報室 (担当: 野口、今泉)

TEL : 03-5452-5424 FAX : 03-5452-5306

e-mail : press@rcast.u-tokyo.ac.jp

## 7. 用語解説:

(注1) アルキル化剤

抗がん剤の分類のうちの一つであり、DNAをアルキル化する薬剤により、二本鎖DNAの架橋やアルキル基をDNAに付加することで、正常なDNA複製とひいては細胞分裂を阻害することで、抗腫瘍効果を示す薬剤。

(注2) ミスマッチ修復遺伝子

DNAに生じる核酸塩基の不对合(ミスマッチ)を校正する仕組みに必要なタンパク質をコードする遺伝子