

小児・若年者に多い新規脳腫瘍の進行様式を報告！

～深部病変の腫瘍摘出率と予後への影響～

【本研究のポイント】

・H3 G34 変異型びまん性半球性神経膠腫(DHG)は 2021 年に発刊された WHO 脳腫瘍分類 第 5 版で新たに定義された小児型悪性脳腫瘍です。その病態についてはまだ不明な点が多く、手術・化学療法・放射線治療を行っても極めて予後不良の疾患です。

・膠芽腫をはじめとする悪性脳腫瘍では手術でできる限り多く摘出することが予後を改善すると報告されていますが、DHG では腫瘍摘出率が予後にどのような影響を与えるかはまだ明らかになっていません。

・今回、DHG9 例の MRI と PET 検査を用いた画像解析によって、DHG は発症初期から深部病変を有していることが多く、そのために腫瘍の摘出が難しくなっていることが明らかになりました。

・腫瘍を 90%以上摘出できた場合は予後が改善しますが、多くの症例では 90%以上の摘出が難しく、残存した病変が脳幹や反対側の脳にまで浸潤し、腫瘍死に至るという自然歴が判明しました。

【研究概要】

静岡県立静岡がんセンターの木部祐士(きべゆうじ)医学博士、名古屋セントラル病院のチャリセ・ルシユン医学博士、名古屋大学大学院医学系研究科・脳神経外科の齋藤竜太(さいとうりゅうた)教授、大岡史治(おおおかふみはる)講師らの研究グループは、小児・若年者に多い新規脳腫瘍である H3 G34 変異型びまん性半球性神経膠腫(DHG)の MRI と PET 検査を用いた詳細な画像解析により、DHG の新たな進行様式を報告しました。

DHG は2021年に刊行された WHO 脳腫瘍分類 第5版で新たに定義された小児型悪性脳腫瘍で、その病態についてはまだ不明な点が多く、手術・化学療法・放射線治療を駆使してもその予後は極めて不良です。悪性神経膠腫では、手術でできる限り摘出することで予後が改善することがこれまでに報告されていますが、DHG では腫瘍摘出率が予後にどのような影響を与えるかはまだ明らかになっていません。

今回、DHG9 例の MRI と PET 検査を用いた詳細な画像解析によって、DHG は発症初期から深部に浸潤していることが多く、そのために多くの症例で全摘出が難しくなっていることを明らかにしました。腫瘍を 90%以上摘出できた症例は生存期間が有意に長かったものの、90%以上摘出できる症例は深部病変の少ない症例のみであり、半数以下であったことが明らかになりました。

これらの解析から DHG は全摘出が極めて困難であり、残存した病変が深部白質に沿って脳幹や対側脳にまで浸潤し、最終的に腫瘍死に至るという自然歴が判明し、一例の病理解剖を行った症例の結果から実際に腫瘍細胞の広範な浸潤を証明しました。できる限り摘出することで予後は改善しますが、多くの症例で摘出が難しく、今後分子生物学的知見に基づいた新たな治療薬の開発が待たれます。

本研究成果は、2025 年 2 月 27 日付(日本時間 2 月 27 日 23 時)『Acta neuropathologica communications』に掲載されます。

1. 背景

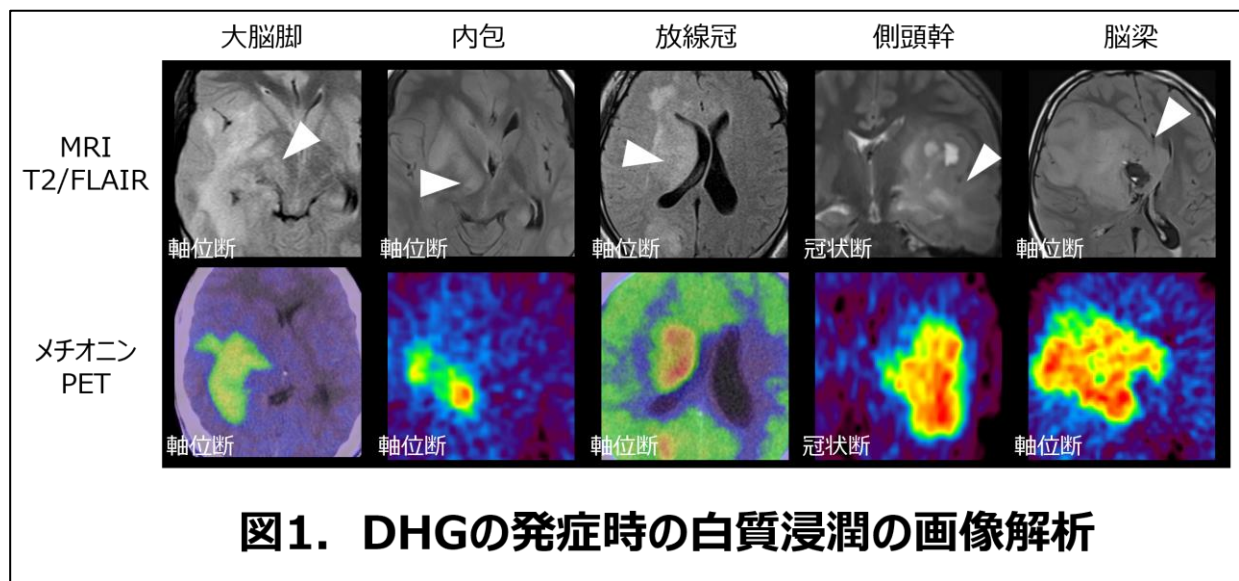
H3 G34 変異型(※1)びまん性半球性神経膠腫(Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant : DHG)は2021年に刊行された WHO 脳腫瘍分類 第5版で新たに定義された、小児型悪性神経膠腫(※2)の一種です。思春期から青年期に発生することが多く、これまで小児の膠芽腫や胎児性脳腫瘍と考えられていた腫瘍の一部が DHG であることが分かってきました。しかしながら、その病態はまだ不明な点が多く、手術・化学療法・放射線治療を駆使した集学的治療によっても極めて予後不良の疾患です。

膠芽腫をはじめとする悪性神経膠腫において、手術による高い腫瘍摘出率が予後を改善することがこれまでに報告されていますが、DHGにおいて腫瘍摘出率が予後にどのような影響を与えるかはまだ明らかになっていません。

今回、DHG9 例の MRI と PET 検査(※3)を用いた詳細な画像解析により、腫瘍摘出率と予後に影響を与える画像所見の特徴および DHG の進行形式を明らかにすることを試みました。

2. 研究成果

名古屋大学医学部附属病院脳神経外科において、2015年～2021年の間に遺伝子解析と病理所見から統合的にDHGと診断した9例を解析対象としました。DHGは初発時のMRIにおいて、深部白質(※4)にT2/FLAIR高信号の病変が認められました。他脳腫瘍ではT2/FLAIR高信号病変は腫瘍細胞の浸潤ではなく周囲正常脳組織の浮腫であることも多いのですが、DHGではPET検査でこれらの病変に一致して、腫瘍に特異的に集積するメチオニン(※5)の集積があり、発症初期から腫瘍細胞の深部白質浸潤を有することが明らかとなりました(図1)。



次に、初発時の深部白質病変の数をスコア化して腫瘍摘出率との相関関係を調べると、深部白質病変が多いほど腫瘍摘出率が下がるという、統計学的に有意な負の相関関係があることが分かりました(図2A)。さらに、腫瘍摘出率が90%以上の症例と90%未満の群に分けて生存期間、無増悪生存期間を解析すると、90%未満の群において全生存率および無再発生存率が有意に低いことが明らかになりました。90%以上摘出できた症例は生存期間が有意に長かったものの、これを達成できたのは半数未満の深部白質浸潤が少ない症例でした(図2B, 2C)。

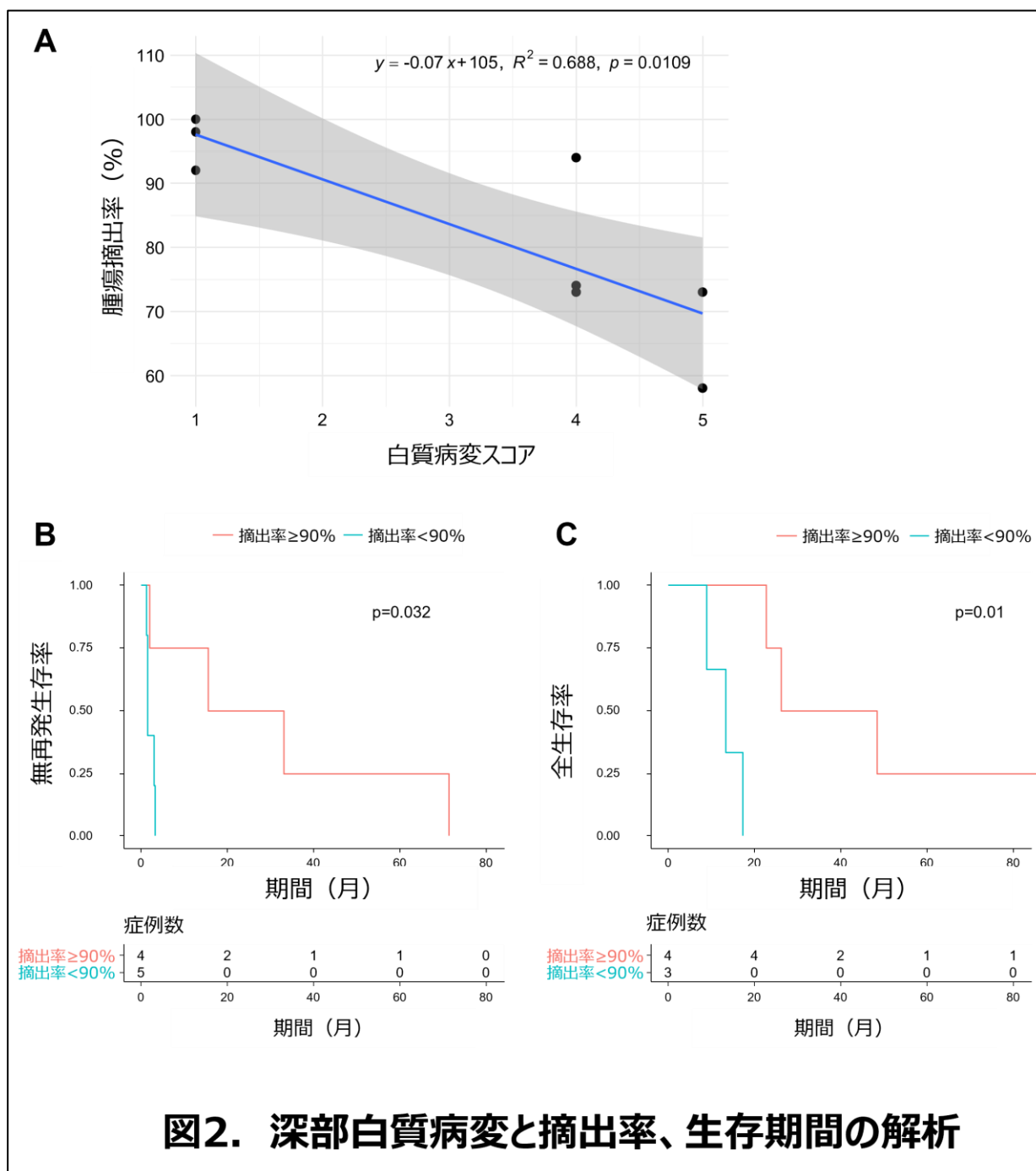


図2. 深部白質病変と摘出率、生存期間の解析

手術後の経過を画像所見で追ってみると、残存腫瘍は深部白質に沿って浸潤し、末期の状態ではすべての症例において脳幹や対側脳にまで腫瘍が及んでいることが確認されました。DHG ではこれまでに報告はありませんが本研究では 1 例において死亡後病理解剖を行い、画像上認められた脳幹や対側脳の病変が腫瘍の浸潤であることを、病理組織学的に証明することができました。

3. 今後の展開

これらの解析から、DHG は発症初期から深部白質病変を有するために、全摘出が極めて困難であること、残存した病変は深部白質に沿って脳幹や対側脳にまで浸潤し、最終的

に腫瘍死にいたるという自然歴が明らかとなりました。高い腫瘍摘出率は生存期間を改善しますが、DHG のこのような性質上手術のみで治療することは困難であり、分子生物学的知見に基づいた新たな治療薬の開発が待たれます。

【用語説明】

※1) H3 G34 変異

真核生物の染色体を構成するタンパク質であるヒストンに生じる遺伝子変異の一種です。ヒストンは巨大な DNA を核内に収納するために折りたたむ働きがあります。ヒストンの異常により DNA の高次構造や安定性に問題が生じ、遺伝子発現が変化することで、腫瘍を含む様々な疾患の原因となることが知られています。

※2) 神経膠腫

脳には神経細胞の他に神経膠細胞(グリア)と呼ばれる細胞があり、神経細胞の保護や脳内環境の維持など様々な機能を有することが知られています。神経膠腫は神経膠細胞を由来とする腫瘍で、脳に浸み込むように浸潤性に増殖する傾向があります。

※3) PET 検査

Positron Emission Tomography の略で、放射性同位体で標識することによって、物質の組織への取り込みを可視化することができます。代表的なものとしてグルコースの取り込みをみる FDG-PET があり、腫瘍ではグルコースの取り込みが盛んなため、腫瘍の検出目的に用いられます。

※4) 白質

神経細胞は軸索と呼ばれる長い神経線維を伸ばして、互いに連絡を取り合っていることが知られています。白質はこの神経線維が束になった組織で、左右の脳をつなぐ交連線維(脳梁など)、同側の脳の領域をつなぐ連合線維(側頭幹など)、脳とその他の部位をつなぐ投射線維(大脳脚、内包、放線冠など)があります。

※5) メチオニン

体内で合成されない必須アミノ酸の一種です。脳腫瘍を含む腫瘍細胞ではアミノ酸代謝が亢進しており、メチオニンは正常組織と比較して腫瘍組織によく取り込まれる性質があります。脳組織はグルコースの消費が多いため、前述の FDG-PET では腫瘍と正常脳を区別できないことがありますが、メチオニンは正常脳での取り込みが少ないことから、脳腫瘍の検出に適しています。

【論文情報】

雑誌名: Acta neuropathologica communications

論文タイトル: Imaging Features and Consideration of Progression Pattern of Diffuse Hemispheric Gliomas, H3 G34-mutant

著者: Yuji Kibe^{1,2,7}, Lushun Chalise^{1,3,7}, Fumiharu Ohka^{1*}, Kazuya Motomura^{1,2}, Norimoto Nakahara³, Kosuke Aoki¹, Shoichi Deguchi¹, Yoshiki Shiba¹, Kazuhito Takeuchi¹, Kenichiro Iwami¹, Junya Yamaguchi¹, Hiroki Shimizu¹, Sachi Maeda¹, Yuhei Takido¹, Ryo Yamamoto¹, Yusuke Okuno⁴, Akihiro Sakai⁵, Kenosuke Karube⁶ and Ryuta Saito¹

1. Department of Neurosurgery, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan
2. Division of Neurosurgery, Shizuoka Cancer Center, Nagaizumi, Japan
3. Division of Neurosurgery, Nagoya Central Hospital, Nagoya, Japan
4. Department of Virology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan
5. Department of Pathology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan
6. Department of Pathology and Laboratory Medicine, Graduate School of Medicine, Nagoya University, Nagoya, Japan
7. These authors equally contributed

DOI: [10.1186/s40478-025-01945-w](https://doi.org/10.1186/s40478-025-01945-w)

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Act_250227en.pdf