

平成 29 年 10 月 5 日

神経膠腫の悪性化に重要な分子を発見 —新たな治療標的として期待—

名古屋大学大学院医学系研究科（研究科長：門松 健治）分子病理学の白木 之浩（しらかき ゆきひろ）助教（筆頭著者）、高橋 雅英（たかはし まさひで）教授（理事・副総長）らの研究グループは、神経膠腫において、GPI アンカー型膜タンパク質 CD109 を発現する血管周囲の腫瘍細胞が、腫瘍の悪性化に大きく関与していることを明らかにしました。

神経膠腫とは、原発性悪性脳腫瘍の中で最も頻度の高い腫瘍で、手術や化学放射線療法などの治療に抵抗性を示し、進行するケースも稀ではありません。腫瘍の進展や治療への抵抗性には、腫瘍内の血管周囲などに存在すると言われる「脳腫瘍幹細胞」が深く関わっていると考えられていますが、その詳細なメカニズムに関しては不明な点が多く残されています。本研究では CD109 タンパク質に注目し、悪性度が高く、予後不良の神経膠腫において、血管周囲の腫瘍細胞に CD109 がより多く発現していることを明らかにし、さらに、神経膠腫マウスモデルから単離した「脳腫瘍幹細胞」において、CD109 が高発現していることを示しました。また、神経膠腫マウスモデルに対して化学療法（テモゾロミドの投与）を行ったところ、血管周囲の CD109 を発現する腫瘍細胞は、治療後も関わらず生き残っており、この細胞が化学療法に抵抗性を示す細胞である可能性が示唆されました。本研究の成果は、血管周囲の「脳腫瘍幹細胞」が CD109 を高発現させることで腫瘍を悪性化させ、治療抵抗性にも深く関与していることを示しており、今後 CD109 を標的とした治療法の開発に期待が持てる成果と言えます。

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（次世代がん医療創生研究事業）の支援により行われました。研究成果は、2017 年 9 月 9 日に英国・アイルランド病理学会誌「The Journal of Pathology」のオンライン版で公開されました。

神経膠腫の悪性化に重要な分子を発見 —新たな治療標的として期待—

ポイント

- 神経膠腫において、GPI アンカー型膜タンパク質 CD109 が多く発現している場合は、そうでない場合に比べて、悪性度がより高いことを発見しました。
- CD109 を発現する腫瘍細胞が腫瘍内の血管周囲に存在し、神経膠腫の元となる「脳腫瘍幹細胞」の特徴を持つことを示しました。
- CD109 を発現する「脳腫瘍幹細胞」は治療抵抗性が高い可能性があることから、今後は CD109 を標的とした治療開発が期待されます。

1. 背景

神経膠腫において、腫瘍の血管周囲などに存在していると考えられている「脳腫瘍幹細胞」が、腫瘍の進行や治療への抵抗性に深く関わっていると言われていたのですが、詳細なメカニズムについては不明な点が多く残されています。本研究は、GPI アンカー型膜タンパク質 CD109 に注目し、「脳腫瘍幹細胞」のメカニズムの一端を解明することを目的として行われました。

2. 研究成果

ヒトの神経膠腫内での CD109 の発現量を免疫組織化学染色で計測した結果、CD109 高発現群は、低発現群と比較して予後不良であることがわかりました。また、免疫組織化学染色を詳細に検討したところ、特に悪性度が高い神経膠腫で、CD109 が血管周囲の腫瘍細胞に多く発現しているという結果が得られました。

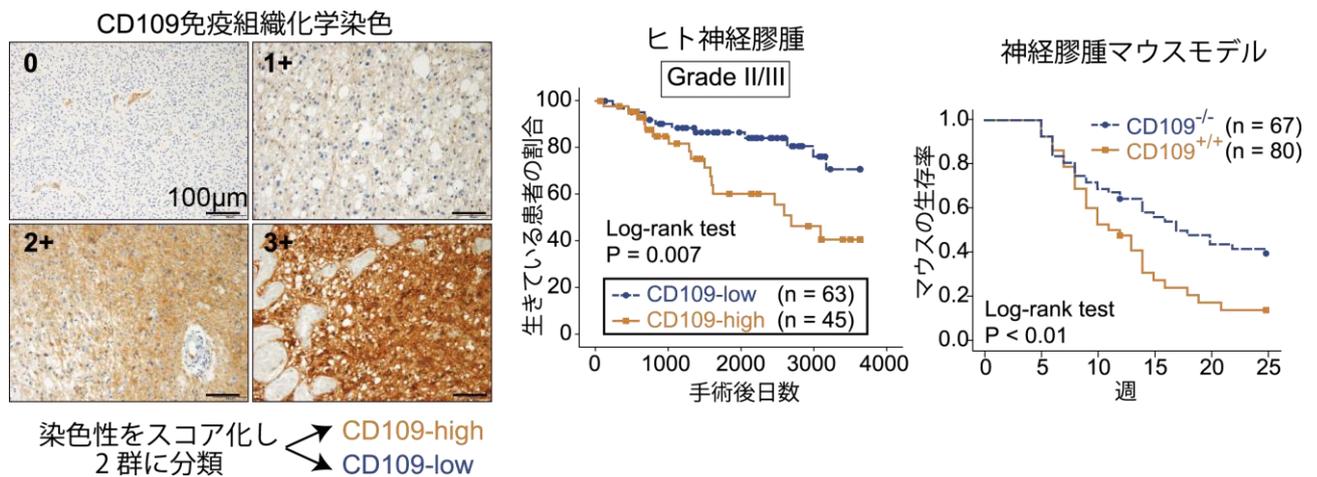
神経膠腫のマウスモデル及び CD109 ノックアウトマウスを用いた動物実験でも、ヒトの結果と同様の結果が得られました。CD109 の高発現によって神経膠腫によるマウスの死亡率が上昇し、より悪性度の高い腫瘍がマウスに形成されました。更に、血管周囲の腫瘍細胞に CD109 が存在することも確認できました。

このマウスモデルから「脳腫瘍幹細胞」を単離し、CD109 の発現を計測すると、「脳腫瘍幹細胞」において CD109 の高発現が認められ、血管周囲の腫瘍細胞が、「脳腫瘍幹細胞」であることが示唆されました。

更に、神経膠腫マウスモデルに対して、化学療法（テモゾロミドの投与）を行った結果、治療後も関わらず CD109 を高発現している血管周囲の腫瘍細胞が生き残っており、CD109 を発現している細胞が化学療法に耐性のある細胞であることが示唆されました。

3. 今後の展開

CD109 を標的とした治療法を開発することで、悪性化や治療抵抗性に関わっている細胞を直接攻撃でき、これまでの治療に対して効果がなかった症例にも効果のある治療法となり得ることから、本研究は CD109 に対する治療開発に期待が持てる成果であると言えます。



図：「CD109の免疫組織化学染色と生存曲線」

4. 用語説明

- ・ GPI アンカー型膜タンパク質： GPI アンカーという構造で、細胞膜につなぎ止められているタンパク質
- ・ 脳腫瘍幹細胞： 脳腫瘍を構成する細胞のうち、幹細胞の性質（自己複製能、分化能など）を持った細胞
- ・ テモゾロミド： 悪性神経膠腫に対する標準的な治療薬
- ・ 免疫組織化学染色： 抗原抗体反応を用いて、組織標本中のタンパク質（抗原）を検出する手法

5. 発表雑誌

Yukihiro Shiraki, Shinji Mii, Atsushi Enomoto, Hiroyuki Momota, Yi-Peng Han, Takuya Kato, Kaori Ushida, Akira Kato, Naoya Asai, Yoshiki Murakumo, Kosuke Aoki, Hiromichi Suzuki, Fumiharu Ohka, Toshihiko Wakabayashi, Tomoki Todo, Seishi Ogawa, Atsushi Natsume, and Masahide Takahashi.

“Significance of perivascular tumour cells defined by CD109 expression in progression of glioma.”

The Journal of Pathology (2017年9月9日付け電子版)

DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/path.4981>

English ver.

https://www.med.nagoya-u.ac.jp/medical_E/research/pdf/Journal_of_P_20171005en.pdf