

令和2年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		グリオーマの腫瘍辺縁における再発様式の解明と治療戦略		
新規・継続の別		新規・継続		
研究代表者	所属	愛媛大学医学部附属病院 脳神経外科	40歳 以下○	35歳 以下○
	職名・氏名	助教・山下大介	○	
研究分担者 (適宜行を追加 して下さい)	所属		/	/
	職名・氏名			
	所属		/	/
	職名・氏名			
受け入れ教員	職名・氏名	教授・近藤亨		
概要 (100～150字程度)		<p>現在、<u>悪性神経膠腫</u>に対しては外科的治療に加え、放射線・化学療法を組み合わせた集学的治療が行われているが、再発はほぼ必発であり、その予後は極めて不良である。これは、外科的切除を行ってもなお腫瘍辺縁に残存した腫瘍細胞 (<u>recurrent initiating-cells; RICs</u>) が後に再発を引き起こすことによるもので、如何にその RICs を制御できるかが今後の課題である。</p>		
研究目的 (300字程度)		<p>本研究では、悪性神経膠腫の再発に関与する新たな <u>RIC 特異的分子</u> の同定とその臨床応用を目指しており、「腫瘍辺縁領域 (edge)」および「腫瘍中心領域 (core)」の遺伝子、タンパク、代謝産物の発現プロファイリングを行い、RIC 特異的分子を探索する。さらに、同定し得た RIC 特異的分子の腫瘍細胞および正常脳細胞における機能解析、RIC 特異的分子を標的とした動物実験を行い、臨床応用 (新規治療薬・診断法の開発) を目指す。</p>		
研究内容・成果 (1000字程度・Web 会議の回数も記載)		<p>【方法】複数の悪性神経膠腫患者の「腫瘍中心領域(core)」と「腫瘍辺縁領域(edge)」の腫瘍組織とそれらより樹立した core/edge clones の mRNA と代謝産物の発現を網羅的に解析した。また、各 clones のゲノムワイドな解析も行い、各 clones の移植マウス脳内での発育パターンを検証した。さらに、特定した RIC 特異的分子のノックアウトマウスを用い、この分子の腫瘍辺縁領域における役割を探索した。</p> <p>【結果】 core/edge clones における mRNA と代謝産物の発現パターンは明らかに異なっていたが、edge clones は多様性に富み、in vivo モデルにおいて、移植部位から移動して腫瘍(edge phenotype)を形成する true-edge と core clones と類似して移植部位からも腫瘍を形成する bifunctional-edge の異なる発育パターンを有していた。また、腫瘍組織の解析により、edge に特異的に発現している RIC 特異的分子「CD38」を同定し、その発現と活動性が edge-ness に応じて上昇</p>		

	<p>し、ミトコンドリア機能を低下させることを確認した。そして、CD38 ノックアウトマウスの脳内では edge が形成されず、さらに CD38 の発現の低い腫瘍細胞は edge 形成能が極めて乏しいことが判明した。最後に、edge 形成においてアストロサイトとの相互作用が極めて重要であることが示唆された。</p> <p>【結論】 clone モデルを用いたゲノムワイドな解析によりクローン進化のパターンを確認し、さらに edge 形成における CD38 依存性の edge 腫瘍細胞とアストロサイトとの相互作用を発見した。今後、このメカニズムを克服し得る治療法の開発が期待される。</p> <p>【Web 会議】 Zoom を用いて、研究の進捗と今後の研究方針について 3 度のディスカッションを行った。</p>
成果	<p>【学会報告】</p> <p>山下大介、尾崎沙耶、園村和弘、近藤亨、佐藤孝明、國枝武治、中野伊知郎</p> <p>膠芽腫は腫瘍辺縁に存在するアストロサイトとの相互作用により増殖する</p> <p>日本脳神経外科学会 第 79 回学術総会 岡山 2020 年 10 月 15～17 日</p> <p>【論文発表】</p> <p>Li C*, Cho HJ*, Yamashita D*, Abdelrashid M, Chen Q, Bastola S, Chagoya G, Elsayed GA, Komarova S, Ozaki S, Ohtsuka Y, Kunieda T, Kornblum HI, Kondo T, Nam DH, Nakano I.</p> <p>Tumor edge-to-core transition promotes malignancy in primary-to-recurrent glioblastoma progression in a PLAGL1/CD109-mediated mechanism.</p> <p>Neurooncol Adv. 2020 Nov 27;2(1):vdaa163. (2020 年発刊のため IF は未定)</p> <p>Yamashita D, Botta D, Cho HJ, Guo X, Ozaki S, Flanary VL, Sirota I, Gao M, Yamaguchi S, Nakano MA, Zhou F, Zhou H, Kondo T, Kunieda T, Crossman DK, Kornblum HI, Gorospe M, Nam DH, Zamboni N, Skolnick J, Gu Z, Lund FE, and Nakano I</p> <p>Spatial heterogeneity of glioblastoma cells reveals sensitivity to NAD⁺ depletion at tumor edge</p> <p>bioRxiv 2020.11.26.399725 (現在、Nature Cell Biology で review 中)</p> <p>【新聞報道】</p> <p>該当なし</p>