



平成29年8月4日

グリオーマにおける PIK3R1 遺伝子変異は 血管新生等に関わるタンパク CCN1 の 発現や予後と相関することを証明

岡山大学病院脳神経外科の黒住和彦講師、大谷理浩医員、大学院医歯薬学総合研究科脳神経外科学の伊達勲教授らの研究グループは、脳腫瘍の一つであるグリオーマ（特に膠芽腫）において、遺伝子 PIK3R1 の germline mutation^{※1} が、腫瘍に栄養を運ぶ血管新生、細胞増殖、腫瘍が広がる浸潤等に関わるタンパク cysteine-rich protein 61 (CCN1)^{※2} の発現や予後と相関することを証明しました。本研究成果は 8 月 7 日英国時間午前 10 時（日本時間午後 6 時）、英国の科学雑誌「*Scientific Reports*」電子版に公開されます。

現在、悪性グリオーマを完治させるための治療薬がないため、さまざまな基礎的研究や臨床研究が行われています。変化のある遺伝子に注目して薬剤開発を進めていけば、より個別化した治療が可能となることが期待されます。

<業績>

本研究グループは、PIK3R1 germline mutation(生殖細胞変異)が、膠芽腫（こうがしゅ）における CCN1 発現や予後と相関することを証明しました。

近年、グリオーマの分子生物学的特徴に基づき、バイオマーカーと組織学的悪性度や予後との関連について様々な研究がすすめられています。本研究グループは、血管新生、細胞増殖、浸潤等に関わるタンパク cysteine-rich protein 61 (CCN1) に着目し、CCN1 の発現が膠芽腫の予後と相関することを報告してきました。今回、CCN1 発現に関与する遺伝子変異を見いだすため、次世代シーケンシングを用いて膠芽腫におけるがん関連 47 遺伝子の変異を検索。同定された PIK3R1 遺伝子の Met326Ile germline 変異に関して、追加検索を行い、CCN1 の発現、予後との関連を評価しました。PIK3R1Met326Ile 変異は CCN1 低発現群と比較して高発現群で有意に多く、PIK3R1Met326Ile 変異を有する症例において同変異は末梢血中でも確認されました。多変量解析では CCN1 高発現と同様に、PIK3R1Met326Ile germline 変異は独立した予後因子でありました。

<見込まれる成果>

現在、悪性グリオーマを完治させるための治療薬がないため、さまざまな基礎的研究や臨床研究が行われています。今後、変化のある遺伝子に注目して薬剤の開発を進めていけば、さらに効果的な治療法、治療薬を生み出すことができるものと期待されます。



PRESS RELEASE

<補 足>

現在、悪性グリオーマの特徴としては、増殖スピードが速い、血管新生が起こる、正常脳に浸潤しやすいことなどがあげられます。近年、悪性グリオーマの治療薬として、さまざまな新規分子標的薬があり、臨床試験段階であります。今後、遺伝子変化に基づいた標的の探索と治療法の開発への貢献が期待できます。

本研究室は、脳腫瘍に対する基礎的研究として腫瘍溶解ウイルス療法やがん抑制タンパク治療、遺伝子治療などの新規治療法の研究を行ってきましたが、現在は新規治療法と遺伝子変化との関連について検討しています。

<論文情報等>

論文名 : PIK3R1Met326Ile germline mutation correlates with cysteine-rich protein 61 expression and poor prognosis in glioblastoma

掲載誌 : Scientific Reports

著 者 : Yoshihiro Otani, Joji Ishida, Kazuhiko Kurozumi, Tetsuo Oka, Toshihiko Shimizu, Yusuke Tomita, Yasuhiko Hattori, Atsuhito Uneda, Yuji Matsumoto, Hiroyuki Michiue, Shuta Tomida, Takehiro Matsubara, Tomotsugu Ichikawa & Isao Date

D O I : 10.1038/s41598-017-07745-0

発表論文はこちらからご確認いただけます

www.nature.com/articles/s41598-017-07745-0

<補足・用語説明>

1) PIK3R1 germline mutation

PIK3R1 はホスファチジルイノシトール 3-OH キナーゼ調節サブユニットの遺伝子。PIK3R1 mutation は体細胞遺伝子変異としてはグリオーマ、他のがんで報告されているが、germline mutation は当報告が初めてである。

2) cysteine-rich protein 61 (CCN1)

細胞外膜における分泌型ヘパリン結合蛋白のこと。脳腫瘍の血管新生、細胞増殖、浸潤等に関わるタンパクとされ、膠芽腫の臨床検体、また、グリオーマの細胞においても発現が高い。この発現は乳癌患者やグリオーマ患者の予後におけるマーカーと考えられており、本学においても過去に同様な結果を報告している。



<お問い合わせ>

岡山大学病院脳神経外科

講師 黒住 和彦

(電話番号) 086-235-7336

(FAX番号) 086-227-0191