



Title	髄膜腫におけるCD44発現に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	澤谷, 亮佑
Description	配架番号 : 2874
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16150号
Issue Date	2024-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/93543
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SAWAYA_Ryosuke_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 澤谷 亮佑

学 位 論 文 題 名

髄膜腫における CD44 発現に関する研究

(A study on the increased CD44 expression in primary meningioma)

【背景と目的】髄膜腫は原発性脳腫瘍のうち約 30%を占める最も一般的な腫瘍である。髄膜腫の大部分は世界保健機関 (World Health Organization: 以下 WHO) グレード 1 の良性腫瘍であり、外科的切除によって治癒が可能であるが、ときに腫瘍周囲脳浮腫 (peritumoral brain edema; 以下 PTBE) を伴い、重篤な場合には神経脱落症状を呈したり、てんかん発作の原因となったりすることで治療に難渋することがある。

CD44 はヒアルロン酸や他の多くの細胞外マトリックス成分に対する細胞表面レセプターである。ほとんど全てのヒト細胞に発現しており、細胞接着、細胞移動、血管新生、増殖、炎症等に関与し、近年は特にがん幹細胞マーカーとみなされている。CD44 とヒアルロン酸の相互作用により、様々な癌において腫瘍の浸潤と移動を促進することが報告されている。

髄膜腫における CD44 発現を調べた研究はわずかであり、主に CD44 発現と増殖能または予後との関連にのみ焦点が当てられていた。しかし CD44 の発現は細胞増殖以外に細胞移動や炎症に関与しているため、その他の臨床因子にも影響を与えていることが考えられた。そこで本研究では、初発髄膜腫の凍結保存検体を用いて、初発髄膜腫における CD44 発現と臨床因子との相関について明らかにすることを目的に検証を行った。

【対象と方法】2003 年から 2022 年までに北海道大学病院脳神経外科で摘出術を受けた初発髄膜腫患者 106 症例を後方視的に評価した。保存腫瘍凍結標本より total RNA を抽出し、SYBR green 法による定量的逆転写 PCR 法を用いて CD44 mRNA 発現量を定量した。また免疫化学染色法を用いて、CD44 タンパクの発現と、炎症性マーカーである IL-6 の発現についての検証を行った。これらのデータと、年齢、性別、腫瘍の部位、腫瘍の大きさ、病理組織学的悪性度 (WHO グレード)、組織学的サブタイプ、予後、および PTBE を含む画像所見といった臨床因子との関係を解析した。PTBE は Steinhoff classification (0, I, II, III の 4 段階; 以下 SC) を用いた半定量的方法と、Edema Index を用いた定量的方法で評価した。

【結果】WHO グレード 2 および 3 の悪性髄膜腫における CD44 遺伝子発現は、グレード 1 の良性髄膜腫における発現よりも有意に高かった ($p = 0.0044$)。さらに注目すべきは、PTBE の重症度に応じて CD44 発現が増加したことで、SC-II および SC-III の PTBE を伴う髄膜腫を伴う髄膜腫の CD44 発現値は、PTBE のない (SC-0) 髄膜腫と比較してそれぞれ有意に高かった (それぞれ $p = 0.0037$ および $p = 0.021$)。PTBE を定量的に評価した Edema index に対しても、CD44 の発現レベルは有意に相関していた ($r = 0.413$, $p = 0.000011$)。一方で、年齢、腫瘍の大きさ、腫瘍の部位、予後に関しては CD44 発現の程度で有意差は認められなかった。

また WHO 分類によるグレード別、および腫瘍の大きさ別に、CD44 発現と PTBE の関係について分析した。その結果 WHO グレード 1 の髄膜腫において SC-II および SC-III の PTBE を伴う髄膜腫の CD44 発現は PTBE を伴わない (SC-0) 髄膜腫のそれよりもそれぞれ有意に高く (それぞれ $p = 0.040$, $p = 0.022$)、43mm 未満の小型腫瘍においては、SC-II/III 群の CD44 発現は、SC-0 群のそれよりも有意に高かった (p

= 0.0034)。

加えて組織学的サブタイプによる検証において、PTBEを高頻度に伴う血管腫型、微小嚢胞型、および分泌型髄膜腫の要素を含む症例では、これらを含まない症例よりもCD44の発現が有意に高かった ($p = 0.018$)。

さらに初発髄膜腫のPTBEにおけるCD44発現に他の臨床因子が影響するかどうかを評価するため多変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、CD44の発現値は初発髄膜腫における重度PTBE (SC-II/III) 発症の独立したリスク因子であることが明らかになった (OR 1.63, $p = 0.0050$)。

CD44は炎症との関連性が知られていることから、PTBEが炎症と関連していると考えた。CD44発現と炎症との相関を評価するため、高PTBE (SC-II/III) 4検体と低PTBE (SC-0/I) 6検体で、代表的炎症性マーカーであるIL-6の免疫染色を行った。高PTBE群ではCD44およびIL-6の発現は陽性となる傾向を示し、対照的に、低PTBE群ではCD44およびIL-6の染色は陰性の傾向を示した。

【考察】今回われわれの研究では、腫瘍の活動性・侵襲性に加えて、髄膜腫におけるCD44発現の程度とPTBEとの間に正の相関があることを新たに見出した。髄膜腫におけるPTBEの発生機序は完全には解明されておらず、腫瘍による脳実質や脳静脈洞の圧迫や腫瘍の悪性度では説明のつかないPTBEを経験することがある。本研究では、WHOグレード1の良性腫瘍や小型腫瘍において、よりCD44発現とPTBEの間に関連が見られたことから、CD44発現が髄膜腫におけるPTBEの発症を促進する分子因子である可能性が示された。この機序として、CD44の発現によって引き起こされる炎症反応によりPTBEが引き起こされていることが考えられ、われわれのIHCの結果はこの可能性を支持するものであった。

PTBEは、髄膜腫における周術期てんかん発症の因子の1つであり、これによって患者のQOLに悪影響を与えたり、認知機能低下をもたらしたりする。髄膜腫のPTBE発生におけるCD44の役割がさらに解明され、CD44の過剰発現が髄膜腫におけるPTBEの治療標的となりうれば、髄膜腫関連合併症の管理に役立つ可能性がある。

【結論】髄膜腫におけるCD44の発現は、PTBEの発生と関連していた。分子機序についてはさらなる研究によって明らかにする必要があるが、CD44は髄膜腫におけるPTBEの治療標的となる可能性がある。