

2025年7月17日

報道機関 各位

【配信先】新潟県政記者クラブ、文部科学記者会、科学記者会

新潟大学

通常化学療法が無効な脳幹部神経膠腫において 放射線化学療法が著効し聴力が改善する症例を確認 － 治療感受性を遺伝子変異より予測 －

新潟大学脳研究所脳神経外科学分野の岡田拓也医員、大石誠教授、同研究所腫瘍病態学分野の棗田学准教授らの研究グループは、同研究所病理学分野の柿田明美教授、清水宏准教授、同大学医学部耳鼻咽喉科学分野の堀井新教授らとの共同研究で、通常化学療法が無効で極めて予後不良である脳幹部神経膠腫(生命を維持する中枢である脳幹部にできる小児に多い神経膠腫)に対して、放射線化学療法により腫瘍の縮小とともに、症状であった聴力低下を改善させることに成功しました。小児に発生する脳幹部神経膠腫の多くはヒストン H3K27M 遺伝子変異を有し、通常テモゾロミド(※1)が無効であることが知られていますが、本症例は成人例であり、生検組織からテモゾロミド感受性を示す IDH 遺伝子変異(イソクエン酸脱水素酵素をコードする遺伝子)を同定することができました。脳幹部は脳と脊髄を橋渡しするとても大切な脳の部位であり、脳幹部神経膠腫に対して生検を行うことは躊躇されます。しかしながら、本症例では生検を行うことでドライバー遺伝子変異を同定して化学療法感受性について予測ができ、治療方針の決定に有用でした。

【本研究成果のポイント】

- 脳幹部神経膠腫は通常化学療法(テモゾロミド)が無効とされる。
- 今回、聴力低下で発症した脳幹部神経膠腫症例に対して放射線化学療法が著効し、腫瘍の縮小とともに聴力の改善が認められた。
- 術前の磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)(※2)により IDH 変異が予想され、その後、開頭生検術により IDH 変異が確認された。

1. 研究の背景

脳幹部神経膠腫は多くの場合小児期に発生し、ヒストン H3K27M 遺伝子変異を有することが多いです。ヒストン変異を有する症例は、殆ど全ての症例でテモゾロミドに対する抵抗性を示す MGMT(※3)が発現していることが知られています。放射線治療が一時的に効果的な症例は見受けられますが、一般的に予後は極めて不良であり、生存期間中央値も1年未満です。

一方で、成人脳幹部神経膠腫の一部には、IDH 変異を有することが知られています。IDH 変異を有する星細胞腫では約 7 割で MGMT が低発現であり、それらの症例はテモゾロミドへの感受性を示すことが知られています。IDH 変異を有する神経膠腫では 2-ヒドロキシグルタル酸 (2HG) という代謝物が蓄積するため、磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) で IDH 変異の有無が判定可能です。

II. 研究の概要

症例は 30 代男性。2 年前より徐々に進行する左聴力低下を自覚したために頭部 MRI を施行され、脳幹部に腫瘍性病変を認め (図 1 左)、医歯学総合病院脳神経外科に紹介されました。聴力低下は、脳幹における左聴神経の出口に腫瘍が及んでいたために生じたと考えられました。通常の脳幹部神経膠腫に比べて病変の局在が橋正中部ではなく外側に偏在していたこと、また、症状の進行が緩やかであったことより、ヒストン変異を有する脳幹部神経膠腫ではない可能性が考えられました。

そこでまず、MRS を施行したところ 2HG が検出され (図 1 右)、IDH 変異型星細胞腫の可能性が示唆されました。さらに開頭生検術を施行し、病理診断は IDH 変異型星細胞腫 (WHO グレード 3) でした。

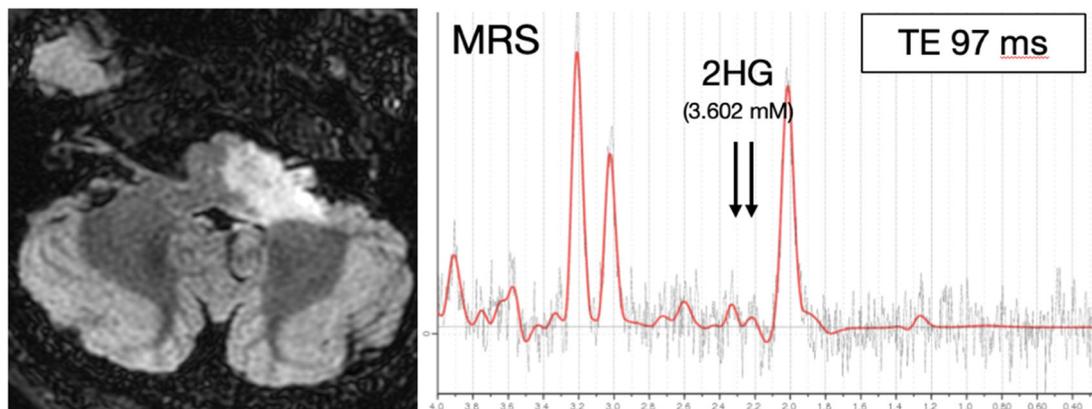


図 1. MRI (左) で脳幹部左側に腫瘍性病変が指摘され、MRS (右) で 2HG が検出された。

III. 研究の成果

病理診断を踏まえて、テモゾロミド併用放射線治療 54 グレイ (30 分割)、続いてテモゾロミド維持療法を施行したところ、腫瘍は徐々に縮小しました (図 2 上段)。テモゾロミド維持療法を 1 年間続けたところで有効性を示したために一旦中止としました。その頃より自覚的には殆ど聞こえていなかった左聴力が回復していることを自覚されたため、改めて耳鼻科で聴力検査を行ったところ、殆ど左右差がない範囲まで左聴力が回復していました。(図 2 下段)

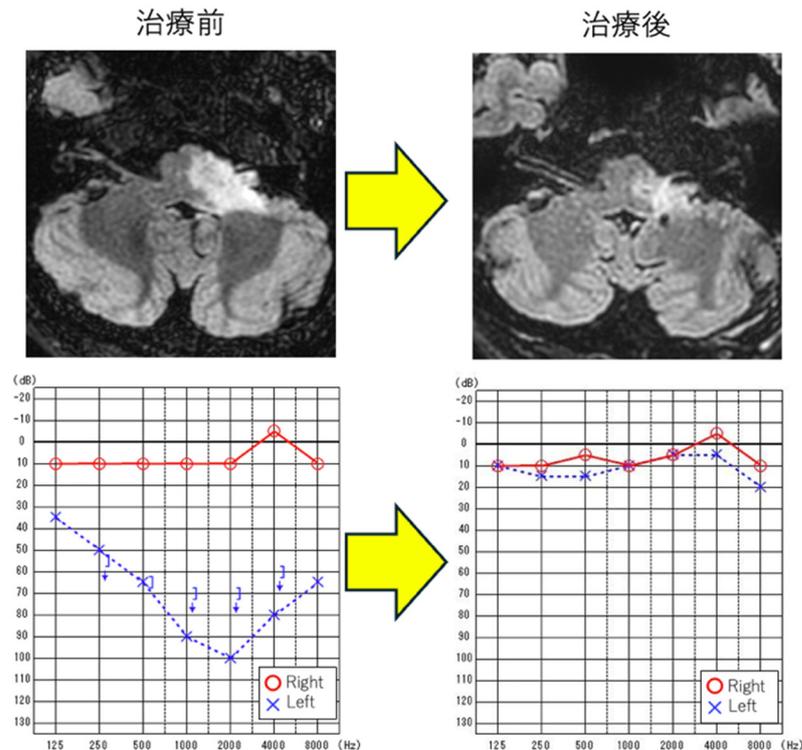


図2. 治療後に病変は縮小し（上段）、左聴力が回復した（下段）。

IV. 今後の展開

脳幹部神経膠腫でも予後不良のヒストン H3K27M 変異ではなく、比較的予後良好である IDH 変異を有する神経膠腫が含まれることがわかりました。これらの症例ではテモゾロミドが効くことが予想されるため、積極的に MRS でスクリーニングを行い、さらに安全に生検可能な場合は治療方針決定のために生検が肝心であることが示されました。本症例では、驚くべきことに聴力低下の症状が改善したため、成人例の脳幹部神経膠腫全例で、IDH 変異の有無についての検討が必要と考えられました。さらなる症例の蓄積や前向きな検証が期待されます。

V. 研究成果の公表

本研究成果は、2025 年 7 月 8 日、科学誌「Frontiers in Oncology」誌にオンライン掲載されました。

【論文タイトル】 Case Report- Improved hearing in a rare, adult *IDH2*-mutant brainstem astrocytoma successfully treated with radiation and temozolomide

【著者】 Takuya Okada, Manabu Natsumeda, Hidemoto Fujiwara, Nayuta Higa, Toshiaki Akahane, Yuki Watabe, Kaoru Tomikawa, Kyoka Nishita, Yoshihiro Tsukamoto, Shinsuke Ohshima, Arata Horii, Akihide Tanimoto, Ryosuke Hanaya, Hiroshi Shimizu, Akiyoshi Kakita, Makoto Oishi

【doi】 10.3389/fonc.2025.1555986

VI. 謝辞

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（24K12238, 21KK0156, 22K16679）による助成金の支援を受けて行われました。また、NSG グループからの支援もを受けて行われました。

【用語解説】

- (※1) **テモゾロミド**：成人大脳膠芽腫或いは IDH 変異型星細胞腫に対して有効性を示す経口のアルキル化剤。一方で、ヒストン変異を有する脳幹部神経膠腫に対しては無効とされています。
- (※2) **磁気共鳴スペクトロスコピー（MRS）**：脳の代謝物を測定できる MRI の特殊な撮像法です。IDH 変異型神経膠腫では 2HG という代謝物が蓄積することが知られていますが、2HG は MRS で測定可能です。つまり、MRS により IDH 変異神経膠腫の診断が可能です。
- (※3) **MGMT**：O6-methylguanine-DNA-methyltransferase の略。テモゾロミドが腫瘍細胞 DNA のグアニンの O6 位に負荷したメチル基を外し、テモゾロミドの効果を中和する役割があります。つまり、MGMT が高発現している腫瘍では、テモゾロミドは効きにくいとされています。

本件に関するお問い合わせ先

新潟大学脳研究所 腫瘍病態学分野
准教授 棗田 学（なつめだ まなぶ）
TEL：025-227-0653
E-mail：natsumeda@bri.niigata-u.ac.jp