

ISSN 1346-9312

Neuro-Oncology (Tokyo)

2014. vol 24. No1

第46回 ニューロ・オンコロジーの会(2014,1)機関誌

共催：ニューロ・オンコロジーの会
M S D 株式会社

Neuro-Oncology (Tokyo)

2014. vol 24. No. 1

主題

“脳腫瘍手術支援技術 ～基礎と臨床応用～”

“グリオーマの基礎研究と臨床応用”

“診断・治療に苦慮した症例、珍しい症例など”

第46回 ニューロ・オンコロジーの会(2014,1)機関誌

目 次

睡眠時無呼吸症候群を合併した肥満患者に対する覚醒下開頭手術の周術期管理経験……………1	
東京女子医科大学 医学部 麻酔科学教室	駒山 徳明 ほか
術前に glioma との鑑別が必要であった髄膜腫症例 ……………3	
順天堂大学 医学部附属 順天堂医院	丹下 祐一 ほか
グリオーマ幹細胞をターゲットとした新規分子標的治療の研究：臨床応用への可能性を探る……………7	
東邦大学医療センター大橋病院 脳神経外科	齋藤 紀彦 ほか

睡眠時無呼吸症候群を合併した肥満患者に対する 覚醒下開頭手術の周術期管理経験

Perioperative Management of an Obese Patient Complicated with Sleep Apnea Syndrome (SAS) undergoing Awake Craniotomy

東京女子医科大学 医学部 麻酔科学教室^{a)}、脳神経外科学教室^{b)}、
大学院先端生命医科学研究so先端工学外科学分野^{c)}

○駒山徳明^{a)}、鎌田ことえ^{a)}、丸山隆志^{b,c)}、新田雅之^{b)}、
村垣善浩^{b,c)}、尾崎 眞^{a)}

Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan
Department of Anesthesiology^{a)}
Department of Neurosurgery, Neurological Institute^{b)}
Faculty of Advanced Techno-Surgery, Institute of Advanced Biomedical Engineering and Science^{c)}

Noriaki Komayama^{a)}, Kotoe Kamata^{a)}, Takashi Maruyama^{b,c)}
Masayuki Nitta^{b)}, Yoshihiro Muragaki^{b,c)}, and Makoto Ozaki^{a)}

Abstract: Both obesity (BMI over 30) and SAS are risks for upper airway trouble. We are reporting on an obese patient (BMI 33.5) complicated with SAS who underwent awake craniotomy. Weight reduction was instructed 1 month before the operation, and the patient lost enough weight to use intraoperative MRI. Under general anesthesia, surgical pads containing 2% lidocaine with epinephrine were inserted into the nasal cavities as topical analgesia prior to craniotomy. The patient's airway was secured by supraglottic device until dura was opened. A nasal airway was inserted to confirm the upper airway patency and then anesthetics were terminated. The patient regained consciousness and started respiration. A supraglottic device was removed. The nasal airway was changed to a nasal RAE tracheal tube; the tube was fixed above the vocal cords under bronchofiberscopic observation. Continuous positive airway pressure (CPAP) via RAE tube was started. Neither coughing nor epistaxis was observed. The RAE tube prevented glossoptosis with preserving speech mapping. Emergent endotracheal intubation was considered to be easily manageable because the tube was close to the glottis. The RAE tube was removed at the end of operation and nasal CPAP was applied overnight. Carefully prepared CPAP support via nasal RAE tube was practical in keeping upper airway patency for an obese patient complicated with SAS undergoing awake craniotomy.

Key words: anaplastic pilocytic astrocytoma, p53 mutation.

【要旨】

睡眠時無呼吸症候群(SAS)を合併した肥満患者に対する覚醒下開頭手術の周術期管理を経験した。経鼻挿管チューブと持続気道陽圧呼吸(CPAP)を併用したこの方法は、気道管理に伴う構音障害を起こしにくく、覚醒下手術におけるタスクを妨げずに手術を完遂し得ることが確認された。

【はじめに】

覚醒下開頭手術では神経学的機能をより温存した

手術が達成される¹⁾。麻酔科医にとっての術中管理の要点は、十分な気道開通性と明瞭な意識状態の維持に集約される。周術期気道トラブルは、BMIが30以上の症例やSASの合併によって増加することが知られており²⁾、本邦のガイドラインでも肥満患者に対する覚醒下手術の適応には注意喚起されている³⁾。

【対象・方法】

症例は40歳、男性。身長172.5cm、体重94kg(BMI 31.6)。術前評価として、肥満症、SASの合併、およ

び薬物治療を必要とするうつ病の併存が覚醒下手術に対するリスクであると考えられた。手術台の荷重制限や術中 MRI への収納の可否、気道閉塞の危険性、覚醒下手術に耐えうる精神状態であるか否かが懸念されたため、患者本人に覚醒下手術への意欲の有無を確認するとともに、減量を指導した。

患者を交えてリハーサルを行った。ラリンジアルマスクを使用すると MRI ガントリー内に収容できないこと、覚醒時には口腔内軟部組織の緊張性が低下して自発呼吸継続困難となる可能性があること、緊急挿管時には覚醒下手術が中断される可能性が考えられた。

これらの情報をもとに、手術手順と気道確保法を再考した。当院では通常、腫瘍摘出前までは全身麻酔管理としている。しかしながらガントリー高には制限があり、ラリンジアルマスクを挿入した状態で腫瘍摘出直前の MRI 撮影を行うことができない。そこで、撮影前に患者を覚醒させてラリンジアルマスクを抜去するように手順を変更した。

SAS 合併患者は覚醒時であっても気道閉塞する可能性があるうえ⁴⁾、高二酸化炭素血症および低酸素血症に対する換気応答が鈍化している⁵⁾。そこで、4%リドカインと 0.02%アドレナリン等量混合液であらかじめ浸潤麻酔を施してから経鼻 RAE チューブを挿入し、覚醒時にはこれを経鼻エアウェイの代用とした。またチューブ先端を声門上に留置することで、緊急挿管時にも迅速に対応できるようにした。そして経鼻 RAE チューブを介して CPAP を用いることにより、患者が口を閉じると陽圧換気ができるように工夫した。

【結果】

十分な呼吸数が維持されていても、自発呼吸下では経皮的酸素飽和度 (SpO₂) 95%以上が維持できなかった。そこで CPAP による呼吸補助を開始したところ、一回換気量 500mL、分時呼吸数 7 回、SpO₂ 95%以上

を達成することができた。十分に局所麻酔を施すことによって鼻出血は回避され、声門上に留置された挿管チューブに対する違和感もなかった。手術終了時まで良好なコミュニケーションが保たれた。

【考察】

SAS 合併症例では、ラリンジアルマスク抜去後の呼吸補助が必要になることが示唆された。本邦でも今後、肥満症患者に対する覚醒下手術の増加が予想される。その際は、経鼻 RAE チューブと CPAP による気道管理法が有効であり、バックアップとして準備する必要があると考えられた。

【結語】

SAS を合併した肥満患者に対する、覚醒下開頭腫瘍摘出術の周術期管理を経験した。術前の減量、十分なシミュレーションが重要である。経鼻気管チューブと CPAP の併用は、SAS 合併患者でも、安全かつ確実な覚醒下手術の遂行を可能とする。

【文献】

- 1) 丸山隆志、村垣善浩、新田雅之、齋藤太一、田村学、伊関洋ほか. 覚醒下手術の現状と課題. *Jpn J Neurosurg* 2013; 22: 597-604.
- 2) Skucas AP, Artru AA. Anesthetic complications of awake craniotomies for epilepsy surgery. *Anesth Analg* 2006; 102: 882-7.
- 3) 日本 Awake Surgery 研究会覚醒下脳手術ガイドライン作成委員会. Awake craniotomy 麻酔管理のガイドライン. *麻酔* 2012; 61: 329-38.
- 4) Kuna ST, Sant'Ambrogio G. Pathophysiology of Upper Airway Closure During Sleep. *JAMA*. 1991; 266: 1384-9.
- 5) Loadsman JA, Hillman DR. Anaesthesia and sleep apnoea. *Br J Anaesth* 2001; 86: 254-66.

術前に glioma との鑑別が必要であった髄膜腫症例

Three cases of cystic meningioma difficult to differentiate from glioblastoma preoperatively

順天堂大学 医学部附属 順天堂医院^{a)}、順天堂大学 医学部附属 練馬病院^{b)}

○丹下祐一^{a)}、鈴木まりお^{a)}、近藤聡英^{a)}、
石井尚登^{a)}、菱井誠人^{b)}、新井一^{a)}

Department of Neurosurgery, Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan^{a)}
Department of Neurosurgery, Juntendo Nerima Hospital, Tokyo, Japan^{b)}

Tange Y^{a)}, Suzuki M^{a)}, Kondo A^{a)}, Ishii H^{a)}, Hishii M^{b)}, Arai H^{a)}

Abstract: The irregular pattern of contrast enhancement effect on magnetic resonance imaging (MRI) is usually considered as one of the characteristics of malignant tumors such as glioblastoma. On the other hand, cystic meningiomas often show the irregular contrast enhancement on MRI and may grow in the brain parenchyma without any attachment to the dura mater. There have been considerable number of papers referring the difficulty in diagnosing them definitively with the radiological images. The author reported three cystic meningioma cases, which mimicked glioblastoma either stage of clinical presentation, preoperative radiological images or intraoperative histology. The differential diagnostic value of cerebrovascular angiography of these tumorous lesions is considerably high, and the diffusion weighted image on MRI seems to be beneficial as well from our experience. In terms of pathological diagnosis, the specimen should be taken intraoperatively with a caution of the existence of tissue denaturation and intratumoral bleeding; otherwise the diagnosis might be distorted.

Key words: cystic meningioma, glioblastoma, diffusion weighted image.

【要旨】

嚢胞性髄膜腫(cystic meningioma)は、画像検査における不整形の造影効果のため、しばしば術前に悪性腫瘍と誤って診断される。また、術中病理診断においても、腫瘍内出血や組織変性所見の存在から、診断確定が困難である場合がある。今回我々が経験した3例の嚢胞性髄膜腫症例の検討では、術前検査において、脳血管撮影検査の診断的価値が最も高いと判断されたが、脳腫瘍術前診断に脳血管撮影検査を施行する機会は近年減少して来ていることを考慮すると、MRI検査での拡散強調画像(diffusion weighted image, DWI)が鑑別診断に有用であるものと考えられた。

【はじめに】

造影MRI検査での不整形の造影効果は、glioblastoma等の悪性腫瘍の特徴の一つと考えられている。一方、cystic meningiomaも不整形の造影効果を呈するものや、硬膜への付着を有さず脳実質内進展を示す場合があり、画像による確定診断困難例の報告が複数あ

る^{1, 2, 3)}。最近、当施設で経験した3例のcystic meningioma症例も、臨床像、術前診断、術中診断のいずれかの段階において、glioblastomaとの鑑別を必要としたため、確実な診断確定のための鑑別点となりうる特徴について考察を行った。

【症例1】

73歳女性。頭痛に対して施行された頭部画像検査で頭蓋内病変を指摘され、当院へ紹介の後、精査加療目的で入院。既往、家族歴に特記すべきものなく、入院時診察で神経脱落症状は認めなかった。造影MRI画像上、左側頭葉に不整形な造影効果を有する占拠性病変を認め、病変がおよそ2.5cm大と小さい割に、内部の不整が強く浮腫も伴っている(Fig. 1)ことより、glioblastomaを鑑別の第一と考え、開頭腫瘍摘出術の適応とした。左subtemporal approachで腫瘍摘出を施行。術中病理診断は、変性を伴った髄膜腫であった。型の如く全摘出を行ったところ、海綿静脈洞外側壁に腫瘍のattachmentが存在した(Fig. 2)。

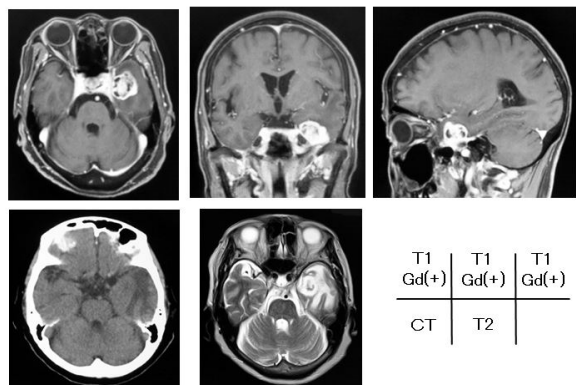


Fig. 1 症例 1 : MRI・CT 画像

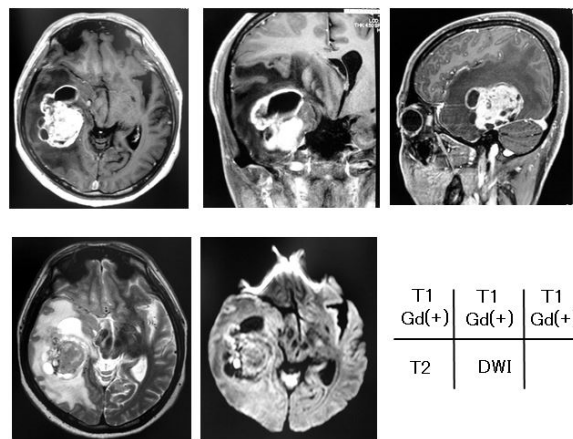


Fig. 4 症例 2 : MRI 画像

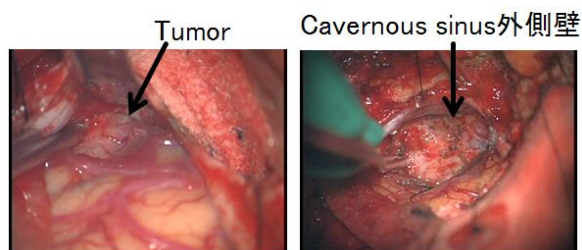


Fig. 2 症例 1 : 術中所見 (左 subtemporal app.)

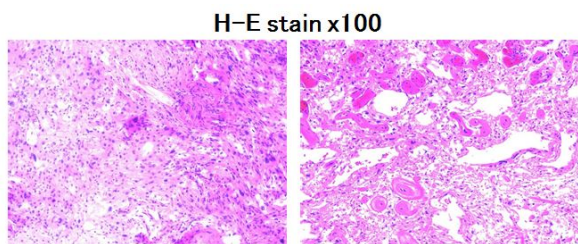


Fig. 3 症例 1 : 病理所見

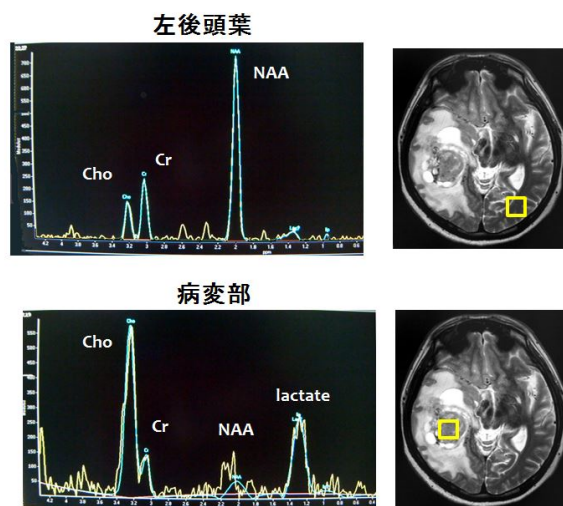


Fig. 5 症例 2 : MRS 所見



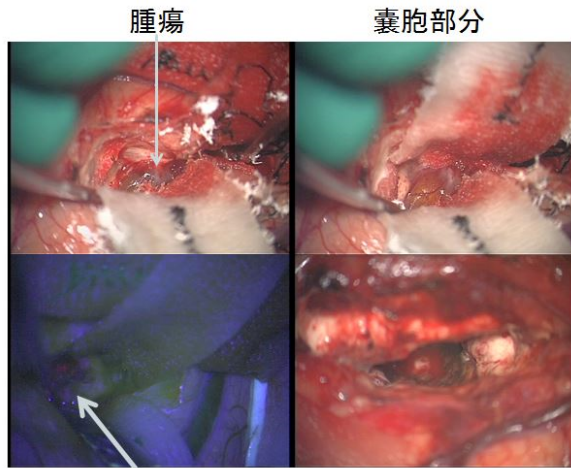
Fig. 6 症例 2: 血管撮影(左)・MR-DSA(右)検査

摘出検体の永久標本にて whorl formation を認めたほか、炎症性の泡沫細胞を伴っていたため、Metaplastic meningioma と診断した (Fig. 3)。

【症例 2】

45 歳男性。およそ 1 ヶ月半続く視野異常の後、歩行障害が出現したため、近医より当院へ紹介入院となった。既往歴：虫垂炎、家族歴：特記なし。入院時に、左上同名性 4 分の 1 盲および軽度の左片麻痺を認めた。画像上、右側頭葉に 5 cm 大の多房性嚢胞を伴った不整形の造影効果を示す mass lesion が存在し、強い peri-focal edema を認めたが、拡散強調像では腫瘍本体の high signal は顕著では無かった (Fig. 4)。MR spectroscopy では、病変部で choline および lactate の peak を認め、悪性腫瘍のパターンであった (Fig. 5)。脳血管撮影 (Fig. 6 左) では、外頸動脈系からの stain は無く、内頸動脈撮影で tentorial artery (矢印) からの

僅かな stain を認めたが、髄膜腫に典型的な sun burst appearance では無かったため、術前の確定診断は困難であった。また、MR-DSA では脳血管撮影検査で認めた stain を指摘することはできなかった (Fig. 6 右)。開頭にて右側頭葉経皮質的に病変摘出を行ったところ、腫瘍本体は灰白色、嚢胞部分は xanthochromic fluid を有していた。5-ALA による術中蛍光診断では、Vague な蛍光を認めた (Fig. 7)。術中標本は強い変



術中蛍光診断 腫瘍摘出後
Fig. 7 症例 2 : 術中所見(右側頭開頭)

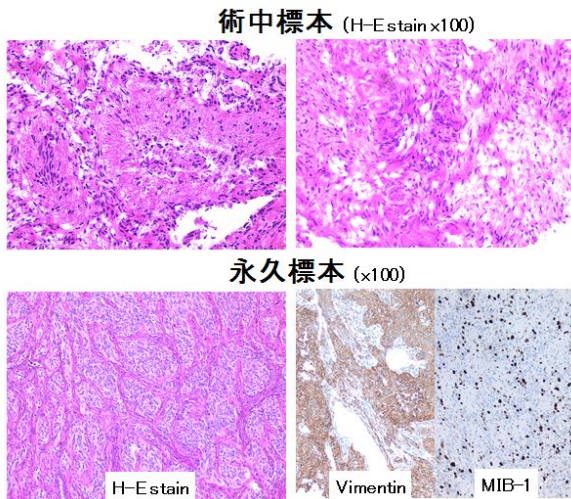


Fig. 8 症例 2 : 病理所見

性を示していたが、cellularity が高く、一部で腫瘍細胞の palisading が疑われ、glioblastoma の可能性が示唆された (Fig. 8 上段) ため、可及的摘出を施行した。永久標本では、線維性の background に、比較的均一な円形核と淡明な細胞質を有する腫瘍細胞が island 状に増殖し、髄膜腫の診断。MIB-1 index は 10% 以上であったため、atypical meningioma の最終診断となった (Fig. 8 下段)。

【症例 3】

71 歳女性。右顔面に始まる痙攣発作にて発症し、近医より当院へ紹介入院。既往歴：胆石症・結核(治療)、家族歴：特記無し。入院時に失名詞失語を認め、喚語困難であった。画像上、左前頭葉に浮腫を伴った嚢胞性病変が存在し、ガドリニウム造影にて嚢胞壁の増強効果を認めるのみでなく、exophytic な component の存在が疑われた (Fig.9)。前医で施行さ

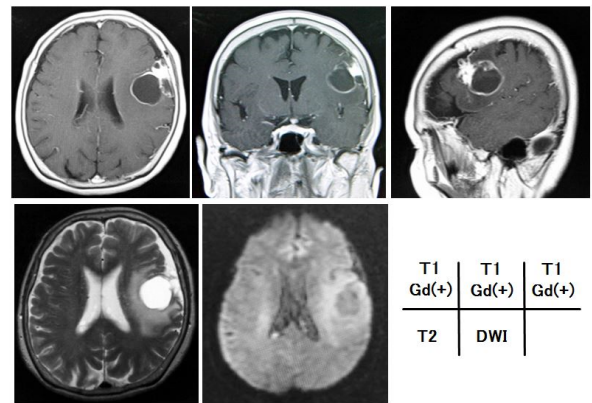


Fig. 9 症例 3 : MRI 画像

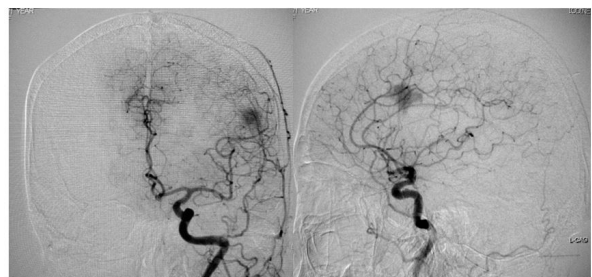


Fig. 10 症例 3 : 血管撮影検査(左 Common A.)

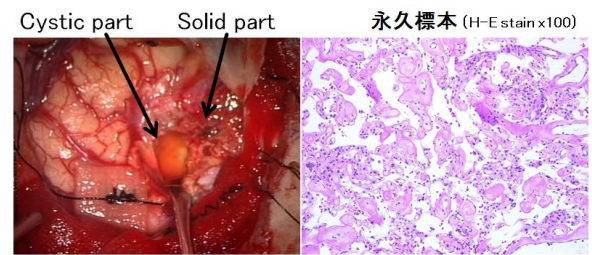


Fig. 11 症例 3 : 術中所見(左)・病理所見(右)

れた脳血管撮影検査では、中硬膜動脈からの stain が存在し、髄膜腫の術前診断となった (Fig.10)。術中所見では、exophytic component および陳旧性の出血を思わせる xanthochromic fluid や Debris を有する嚢胞部分が存在した (Fig.11 左)。腫瘍実質部分の迅速病理診断は、髄膜腫であったため、実質部分の摘出と可及的な嚢胞壁の摘出で手術を終了した。永久標本による病理診断では、類円形の腫瘍細胞および壁の硝子化を伴った血管の増生を認め、Angiomatous meningioma の診断 (Fig. 11 右)。Vimentin に強陽性、MIB-1 index は 1% 以下であった。

【考察】

Cystic meningioma は頭蓋内髄膜腫の 2-4% を占める稀な腫瘍であるが、腫瘍径に比して周辺浮腫が強い傾向にあるなどの特徴的所見を有するため、その分類や手術手技に関する報告は以前より行われてき

た^{1,4,5)}。診断困難であるとの報告も多く存在し、1990年頃までのCT時代では、悪性腫瘍との誤診率が40-60%にも上り^{1,6)}、それ以降のMRI時代においても、およそ20%で術前診断が困難とされている^{2,7)}。組織型としてはmeningothelial meningiomaの病理診断が最多であるが、腫瘍の二次性変化が強い症例も多く、術中診断が困難との報告も散見される^{2,3)}。

嚢胞形成のmechanismには諸説あるが、今回の症例で見られたような、組織の二次性変化やxanthochromicな外観は、腫瘍内出血やcentral necrosisを支持する所見と考えられる^{6,7)}。

今回の症例の画像診断を検証すると、stainの多寡によらず硬膜枝から腫瘍へのfeederの存在が、最も診断的価値が高いと考えられた(症例2・3)。腫瘍性病変に脳血管撮影検査を施行することは、近年減少していると思われるが、代替となるべきMR-DSA検査では、症例2の様な僅かなstainを検出することが困難であり、今後の課題であると思われた。

一般にglioblastomaはガドリニウムにて造影される実質部分は、拡散強調像(diffusion weighted image, DWI)でhigh signalを呈することが多い^{8,9)}が、今回の症例2・3では、ガドリニウム造影部分はDWI画像でのhigh signalを呈しておらず、術前鑑別における診断的価値が高いものと考えられた。

【結語】

Cystic meningiomaは、臨床像・画像診断・術中診断の何れの場合においても、glioblastomaとの鑑別が問題となりうる。特に術中迅速診断では、病変の変性を考慮した検体採取が必要である。可能であれば、術前脳血管撮影検査が診断に重要であるが、MRI検査での拡散強調像も鑑別診断に有用である可能性が示唆された。

【文献】

- 1) Umansky F, Pappo I, Pizov G et al.: Cystic changes in intracranial meningiomas. A review. Acta Neurochir (Wien) 95: 13-8, 1988
- 2) Zhang D, Hu LB, Zhen JW et al.: MRI findings of intracranial cystic meningiomas. Clin Radiol 64: 792-800, 2009
- 3) Yamada SM, Fujimoto Y, Kawanishi Y et al.: A cystic meningioma misdiagnosed as malignant glioma by radiologic and intraoperative histological examinations. Brain Tumor Pathol 27: 111-5, 2010
- 4) Nauta HJ, Tucker WS, Horsey WJ et al.: Xanthochromic cysts associated with meningioma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 42: 529-535, 1979
- 5) Ferrante L, Acqui M, Lunardi P et al.: MRI in the diagnosis of cystic meningiomas: surgical implications. Acta Neurochir (Wien) 139: 8-11, 1997
- 6) Fortuna A, Ferrante L, Acqui M et al.: Cystic meningiomas. Acta Neurochir (Wien) 90: 23-30, 1988
- 7) Zee CS, Chen T, Hinton DR et al.: Magnetic resonance imaging of cystic meningiomas and its surgical implications. Neurosurgery 36: 482-488, 1995
- 8) Okamoto K, Ito J, Ishikawa K et al.: Diffusion-weighted echoplanar MR imaging in differential diagnosis of brain tumors and tumor-like conditions. Eur Radiol 10: 1342-1350, 2000
- 9) 岡本浩一郎、伊藤寿介、酒井邦夫：脳腫瘍と拡散画像. 画像診断 20: 1232-1239, 2000

グリオーマ幹細胞をターゲットとした新規分子標的治療の研究 臨床応用への可能性を探る

Distinct Regulatory signaling pathway markers in Glioma Stem cell subtype for therapeutic Strategy

東邦大学医療センター大橋病院 脳神経外科¹⁾
MD Anderson Cancer Center, Department of Neuro-Oncology²⁾

○齋藤紀彦^{1,2)}、青木和哉¹⁾、平井 希¹⁾、平元 侑¹⁾、佐藤健一郎¹⁾、中山晴雄¹⁾、
原科純一¹⁾、伊豆蔵英明¹⁾、伊藤圭介¹⁾、櫻井貴敏¹⁾、Dimpy Koul²⁾、
W. K. Alfred Yung²⁾、岩渕 聡¹⁾

Department of Neurosurgery, Toho University Ohashi Medical Center, Tokyo, Japan¹⁾
Department of Neuro-Oncology, MD Anderson Cancer Center, Houston, USA²⁾

Norihiko Saito^{1,2)}, Kazuya Aoki¹⁾, Nozomi Hirai¹⁾, Yu Hiramoto¹⁾, Kenichiro Sato¹⁾, Haruo Nakayama¹⁾,
Junichi Harashina¹⁾, Hideaki Izukura¹⁾, Keisuke Ito¹⁾, Takatoshi Sakurai¹⁾, Dimpy Koul²⁾,
W. K. Alfred Yung²⁾, Satoshi Iwabuchi¹⁾

Abstract: Despite progress in studying the molecular aspects of gliomas the prognosis of malignant brain tumors, especially glioblastoma (GBM), continues to be poor. The Cancer Genome Atlas Network (TCGA) recently described genomic abnormalities and gene expression-based molecular subtypes of GBM. Gene signatures showed a strong relationship between subtypes, genomic alterations and different neural lineages. Future studies are required to elucidate the intricate relationship between tumor subtypes and treatment response. Several studies indicated that deletion of PTEN/p53 in neural/progenitor cells gave rise to gliomas, suggesting stem/progenitors are capable of generating tumor dependent of the specific genetic alterations. Studies of glioma stem cells (GSC) are considered to be responsible for the initiation, propagation, and recurrence of gliomas. Similar to the TCGA expression subtypes, GSCs exhibit divergent gene expression signatures and differentiation behavior that correlate with specific neural lineages (neuroepithelial cells, radial glia, glial progenitors, oligodendrocyte progenitor cells, and SVZ astrocytes). The wide and continuous histological spectrum of GBMs may therefore be dictated by the heterogeneous genetic/lineage characteristics of the underlying GSCs. We have thus embarked on a comprehensive effort to detecting GSC expression signatures that are associated with response to the therapy, and to characterize the genetic characteristics of GSCs subgroups.

Key words: TCGA, Glioblastoma, Glioma stem cell.

【要旨】

The Cancer Genome Atlas (TCGA) プロジェクトにより膠芽腫の遺伝子発現に基づく分子分類が行われた。しかし、各サブクラスの機能的および生物学的意義は依然として明らかにされていない。我々は臨床検体から培養した 25 株のグリオーマ幹細胞 (GSC) の遺伝子発現解析を行い、TCGA データと類似した 4 つのサブタイプ分類を行った。今回は各サブタイプにおける特徴的なシグナル伝達 (TGF β 、VEGF、Notch) に着目し、各阻害剤に対する薬剤感

受性を評価するとともに臨床応用への可能性を探求した。そして、①TGF β 阻害薬は Mesenchymal type に有効であるが VEGF を活性化する可能性がある、②VEGF 阻害薬は Mesenchymal type に有効で、Sunitinib は多くのグリオーマ幹細胞に有効である、③Notch 阻害薬は proneural type に対して有効である、との結果が得られた。我々の包括的解析によってグリオーマ幹細胞が TCGA サブタイプに極めて類似したサブタイプに分類可能であり、これらのサブタイプが異なるシグナル伝達経路の活性化、生物学的性

質、細胞分化を示すことが明らかになった。TCGA データはグリオーマ幹細胞研究や新規治療開発に応用可能であり、さらなる解析が期待される。

【はじめに】

The Cancer Genome Atlas (TCGA) による神経膠芽腫の網羅的遺伝子解析により、遺伝子異常に基づいた新たな分類が提唱されている。その一つとして Verhaak らは神経膠芽腫を4つのサブタイプ (proneural, neural, classical, mesenchymal) に分類した。そこで明らかになった特徴的な遺伝子異常は新規分子標的治療のターゲットとして有力な候補であり、さらなる研究が望まれている。近年、グリオーマ幹細胞の存在が提唱され、多くの研究が行われている。我々は複数のグリオーマ幹細胞を用いてサブタイプ解析を行ってきた。その結果グリオーマ幹細胞はその分子発現に基づいて4つに分類され、各クラスターは Verhaak らによる神経膠芽腫の分類と極めて類似した生物学的特徴を持つことを明らかにした。今回我々はそれらの分類に特徴的なシグナル伝達系に着目し、グリオーマ幹細胞をターゲットとした新規分子標的治療の可能性を検討したので報告する。

【対象・方法】

腫瘍細胞：MD Anderson Cancer Center で GBM と診断された手術摘出組織から分離培養を行い樹立したグリオーマ幹細胞 (GSC) 25 株を使用した。細胞は bFGF と EGF を添加した無血清培地で培養した。

遺伝子発現解析：Human Genome U133A 2.0 Array を使用して GSC の発現解析を行った。533 例の TCGA データは TCGA data portal よりダウンロードした。

阻害薬：使用した阻害薬はすべて selleck 社より購入した。PI3K 阻害薬 (BEZ235, BKM120)、TGF-β R 阻害薬 (SB-431542, LY2157299)、VEGFR2 阻害薬 (SU5416)、PDGFRs/VEGFRs/KIT 阻害薬 (Sunitinib)、γ セクレターゼ阻害薬 (DAPT, BMS-708163, RO4929097)

薬剤感受性試験：グリオーマ幹細胞を 96well プレートにて培養し、適当な濃度に調整した各阻害薬を投与した。72 時間後に CellTiter-Blue (Promega 社) を使用し評価判定を行った。

【結果】

1. TGF-β R 阻害

TGF-β R 阻害薬として SB-431542, LY2157299 を使用した。薬剤感受性試験の結果では、両薬剤とも Mesenchymal type のグリオーマ幹細胞に対して治療反応性を示した (Fig.1)。

また Smad3 阻害薬である SIS3 を用いた検討では、SIS3 投与により PTEN wild type のグリオーマ幹細胞では p-Smad3, p-AKT の発現低下ならびに PTEN 発現

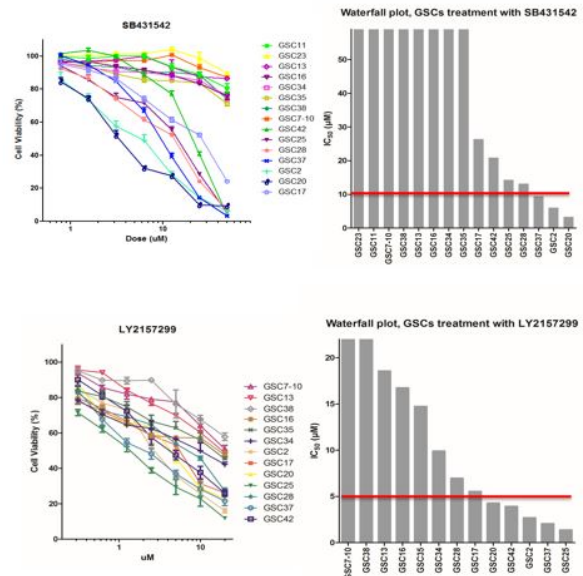


Fig. 1

SMAD dependent inhibition reduces AKT activation by increasing PTEN expression in PTEN wt cells

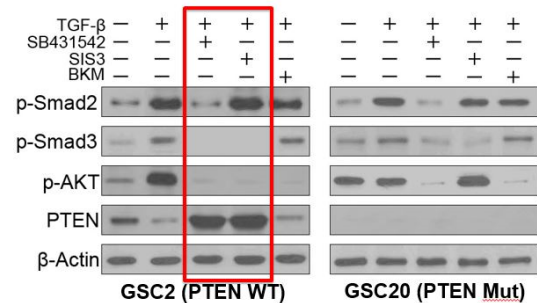


Fig. 2

上昇を認めた。一方 PTEN mutant のグリオーマ幹細胞では p-AKT 発現上昇を認めるのみであった (Fig.2)。

2. VEGFR 阻害

VEGFR2 阻害薬として SU5416 (semaxanib) を使用した。薬剤感受性試験の結果では、両薬剤とも Mesenchymal type のグリオーマ幹細胞に対して治療反応性を示した (Fig.3)。

また、TGF-β R 阻害薬と SU5416 を Mesenchymal type のグリオーマ幹細胞 GSC28 に併用投与しその相互作用を検討した所、SU5416 は SB-431542, LY2157299 のどちらとも相加作用を示すのみで相乗作用は認めなかった (Table.1)。

また相互作用を確認するために TGF-β 並びに VEGF シグナルの発現解析を行った所、Mesenchymal type のグリオーマ幹細胞では LY2157299 投与によって pVEGFR2 発現上昇が認められた (Fig.4)。

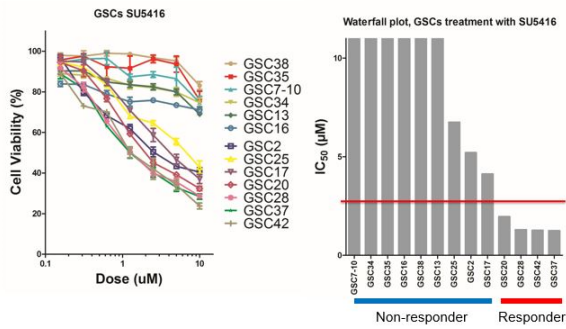


Fig. 3

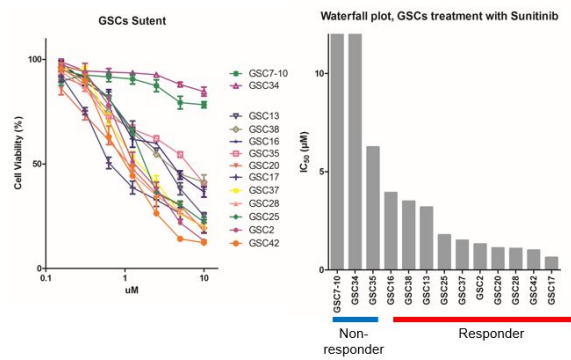


Fig. 5

Table 1

		CI Values atED50
GSC28	SB431542/SU5416 (20:2)	1.32
GSC28	LY2157299/SU5416 (10:2)	1.14

CI : Combination Index
 CI < 1 : synergy effect
 CI = 1 : additive effect
 CI > 1 : antagonist effect

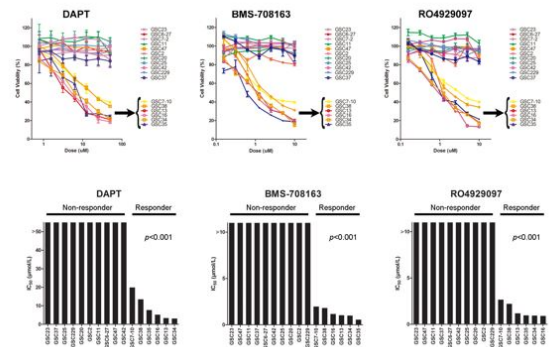
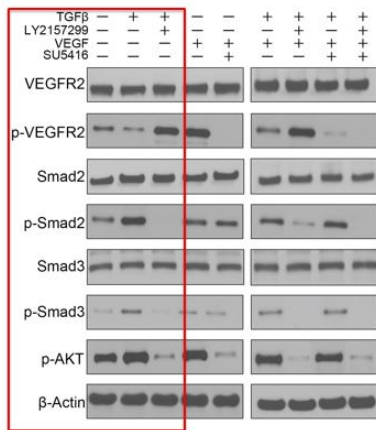


Fig. 6

TGFβ suppresses VEGFR2 activation



GSC28

Fig. 4

3. PDGFRs/VEGFRs/KIT 阻害

PDGFRs/VEGFRs/KIT 阻害薬として Sunitinib を使用した。薬剤感受性試験の結果では Proneural type のグリオーマ幹細胞は抵抗性を示したものの、その他のグリオーマ幹細胞では治療反応性を示した (Fig.5)。

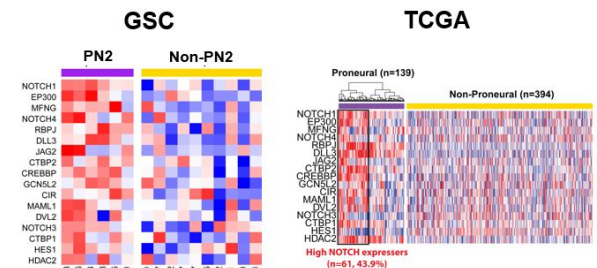


Fig. 7

4. Notch 阻害

Notch シグナル阻害である γ セクレターゼ阻害薬として DAPT, BMS-708163, RO4929097 を使用した。薬剤感受性試験の結果では proneural type のグリオーマ幹細胞にのみ治療反応性を示した (Fig.6)。また Notch 阻害薬に感受性を示すグリオーマ幹細胞における特徴的な遺伝子群の抽出を試みた所、17 遺伝子が抽出された。さらにその遺伝子群を TCGA データに適合させると proneural type の 43.9% で Notch シグナルの活性化を認めた (Fig.7)。

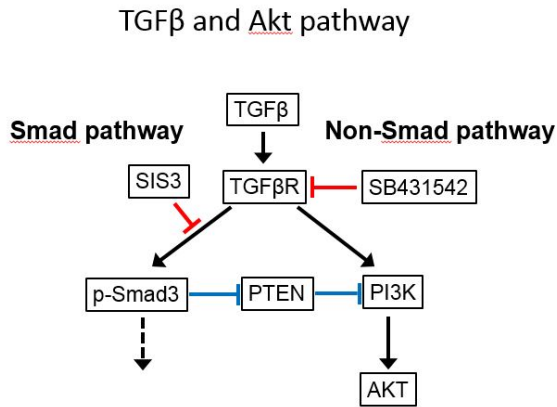


Fig. 8

TGFβ signaling in Mes GICs

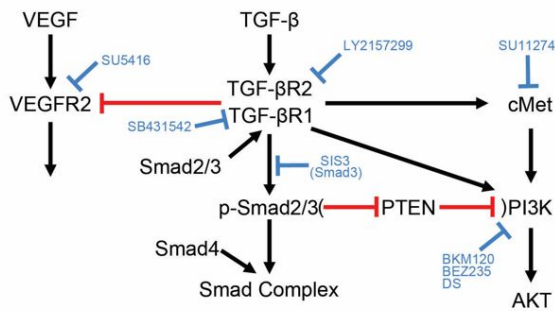


Fig. 9

【考察】

TCGA を利用したデータ解析によって神経膠芽腫が Proneural, Neural, Classical, Mesenchymal のサブタイプに分類された。また我々はグリオーマ幹細胞における膠芽腫のサブタイプ対応の解析の結果を報告してきた。今回我々はグリオーマ幹細胞培養細胞のサブタイプ分類解析に基づく新規分子標的治療法の開発を目指し、特徴的なシグナル伝達系を抽出し、各種分子標的剤による薬剤感受性試験を行った。その結果、TGF-β と VEGF 阻害は Mesenchymal type で有効であることが明らかになった。また TGF-β シグナルは Smad pathway と Non-Smad pathway の両方がシグナル制御に関与しており、グリオーマ幹細胞では非常に複雑であるものと推測された (Fig.8)。一方で TGF-β 阻害により VEGF シグナルの活性化を示唆するデータも得られ、各シグナル伝達の crosstalk の存在が示唆された (Fig.9)。Notch 阻害は Proneurat type に対して有効性が示され、TCGA データと比較検討することで、効果予測因子となりうる遺伝子群の抽出が可能であった。

【結語】

近年、Wnt, Notch, TGF-β などのシグナル伝達がグリオーマ幹細胞において細胞増殖や自己修復能などに関与していることが明らかになった。本研究ではグリオーマ幹細胞がそれぞれ特異的なシグナル伝達系の活性化、不活化を示すことを明らかにした。本研究の結果はグリオーマ幹細胞がサブタイプごとに異なるシグナル伝達系で維持されている可能性を示すもので、グリオーマ幹細胞をターゲットとした新規治療開発に有用なデータと考える。伝達系で維持されている可能性を示すもので、グリオーマ幹細胞をターゲットとした新規治療開発に有用なデータと考える。ターゲットとした新規治療開発に有用なデータと考える。

【文献】

- 1) Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 2010; 17: 98-110.
- 2) Saito N, Fu J, Zheng S, et al. A High Notch Pathway Activation Predicts Response to γ Secretase Inhibitors in Proneural Subtype of Glioma Tumor-Initiating Cells. *Stem Cells*. 2014;32 (1) :301-12.
- 3) Purow B, Schiff D. Advances in the genetics of glioblastoma: are we reaching critical mass? *Nat. Rev. Neurol.* 2009; 5: 419-426.
- 4) Nagarajan RP, Costello JF. Molecular epigenetics and genetics in neuro-oncology. *Neurotherapeutics* 2009; 6:436-446.
- 5) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 987-996.
- 6) Koul D, Jasser SA, Lu Y, et al. Motif analysis of the tumor suppressor gene MMAC/PTEN identifies tyrosines critical for tumor suppression and lipid phosphatase activity. *Oncogene* 2002; 21: 2357-2364.
- 7) Tso CL, Freije WA, Day A, et al. Distinct transcription profiles of primary and secondary glioblastoma subgroups. *Cancer Res.* 2006; 66: 159-167.
- 8) Cooper LA, Gutman DA, Long Q, et al. The proneural molecular signature is enriched in oligodendrogliomas and predicts improved survival among diffuse gliomas. *PLoS One* 2010; 5: e12548.
- 9) Purow B, Schiff D. Advances in the genetics of

- glioblastoma: are we reaching critical mass? *Nat. Rev. Neurol.* 2009; 5: 419-426.
- 10) Colman H, Zhang L, Sulman EP, et al. A multigene predictor of outcome in glioblastoma. *Neuro Oncol.* 2010; 12: 49-57
- 11) Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, et al. Identification of human brain tumour initiating cells. *Nature* 2004; 432: 396-401.
- 12) Ikushima H, Todo T, Ino Y, et al. Glioma-initiating cells retain their tumorigenicity through integration of the Sox axis and Oct4 protein. *J Biol Chem.* 2010; 286: 41434-41441.
- 13) Kondo T, Setoguchi T, Taga T. Persistence of a small subpopulation of cancer stem-like cells in the C6 glioma cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101: 781-786.
- 14) Mladkova N, Chakravarti A. Molecular profiling in glioblastoma: prelude to personalized treatment. *Curr. Oncol. Rep.* 2009; 11: 53-61.

第46回 ニューロ・オンコロジーの会

当番世話人 東京大学医学部 脳神経外科
武笠 晃文

- 主 題 1) 脳腫瘍手術支援技術 ～基礎と臨床応用～
2) グリオーマの基礎研究と臨床応用
3) 診断・治療に苦慮した症例、珍しい症例など
- 日 時 : 平成 26 年 1 月 25 日(土) 14:00～18:30
- 場 所 : 東京女子医科大学・早稲田大学連携先端生命医科学研究教育施設 (TWIns)
2 階ラウンジ
住 所 : 東京都新宿区若松町 2-2
当日連絡先 : 東京女子医科大学 03-3353-8111 (代表)

プログラム

第 I 部 診断・治療に苦慮した症例、珍しい症例など

(発表 6 分、討論 2 分) 14:00～14:55

座 長 田中 将太 先生 (東京大学医学部 脳神経外科)

1. Bilingual の優位半球に生じた oligodendroglioma に対し awake surgery で言語障害を回避できた一例
長島 秀明 先生 (慶應義塾大学病院 脳神経外科)
2. 腫瘍電場治療システム (novoTTF) を使用している再発悪性神経膠腫の一例
森谷 圭佑 先生 (東京女子医科大学 脳神経外科)
3. 巨大側頭葉腫瘍の一例
宮本 伸哉 先生 (帝京大学ちば総合医療センター 脳神経外科)
4. 術中大量出血を来した大型血管周皮腫の 2 例
須田 智裕 先生 (東京医科大学 脳神経外科)
5. ギリアデル留置後の髄液循環障害を伴う遅発性髄膜炎
長谷川 祐三 先生 (千葉県がんセンター 脳神経外科)
6. 睡眠時無呼吸症候群を合併した肥満患者に対する覚醒下開頭手術の周術期管理経験
駒山 徳明 先生 (東京女子医科大学 麻酔科)
7. 術前に glioma との鑑別が必要であった髄膜腫症例
丹下 祐一 先生 (順天堂大学医学部附属順天堂医院 脳神経外科)

= Coffee Break =
5 分

第Ⅱ部 グリオーマの基礎研究と臨床応用

(発表7分、討論3分)

15:00~15:30

座長 高柳 俊作 先生 (東京大学医学部 脳神経外科)

1. 成人視床グリオーマにおけるヒストン遺伝子 *H3F3AK27M* 変異
武笠 晃丈 先生 (東京大学医学部 脳神経外科)
2. 低悪性度神経膠腫における遺伝子異常を中心とした予後予測因子の検討
新田 雅之 先生 (東京女子医科大学 脳神経外科)
3. グリオーマ幹細胞をターゲットとした新規分子標的治療の研究：臨床応用への可能性を探る
齋藤 紀彦 先生 (東邦大学医療センター大橋病院 脳神経外科)

= Coffee Break =
10分

第Ⅲ部 特別講演Ⅰ

15:40~16:40

座長 武笠 晃丈 先生 (東京大学医学部 脳神経外科)

『悪性脳腫瘍に対する光線力学的治療：
その発想から保険収載、そしてこれから』

東京医科大学 脳神経外科学 准教授 秋元 治朗 先生

= Coffee Break =
5分

特別講演Ⅱ

16:45~17:45

座長 武笠 晃丈 先生 (東京大学医学部 脳神経外科)

『術中迅速がんイメージングを目指した小分子蛍光プローブの精密開発』

東京大学大学院医学系研究科 生体情報学分野 教授 浦野 泰照 先生

= Coffee Break =
5分

第IV部 脳腫瘍手術支援技術

(発表7分、討論3分)

17:50~18:30

座長 齊藤 邦昭 先生 (東京大学医学部 脳神経外科)

1. 悪性リンパ腫・炎症性脳疾患における5-ALA/PpIX陽性率について
成田 善孝 先生 (国立がん研究センター 脳脊髄腫瘍科)
2. トラクトグラフィの基礎と脳腫瘍手術への応用
齊藤 邦昭 先生 (東京大学医学部 脳神経外科)
3. 高精細な3次元合成画像の作成に関する研究
野本 淳 先生 (東邦大学医学部医学科 脳神経外科学講座・大森)
4. 術中MRIを用いた摘出度判定の有用点と注意点：早期術後MRIとの比較
増田 洋亮 先生 (筑波大学 医学医療系 脳神経外科)



- * 参加費として、受付で2,000円頂きます。
- * ご参加の先生方は、日本脳神経外科専門医クレジット(3点)を取得できます。
- * 本会におきましては、規則により弊社による旅費の負担ができませんことをご了承下さい。
- * 本会終了後、意見交換会をご予定しております。

共催：ニューロ・オンコロジーの会
MSD株式会社

都営地下鉄大江戸線 若松河田駅下車、徒歩5分
牛込柳町駅下車、徒歩5分

世話人一覧

平成 26 年 8 月

顧問

久保 長生 (特別顧問)
渋井壯一郎 (会計監査)
常喜 達裕
高野 晋吾
高橋 弘
坪井 康次
永根 基雄
西川 亮
林 明宗
菱井 誠人
吉田 一成

施設

帝京大学医学部附属溝口病院
東京慈恵会医科大学
筑波大学附属病院
春日居サイバーナイフ・リハビリ病院
筑波大学陽子線医学利用研究センター
杏林大学医学部脳神経外科学
埼玉医科大学国際医療センター
神奈川県立がんセンター
順天堂大学附属練馬病院
慶應義塾大学医学部

世話人

青山 英史
赤崎 安晴
秋元 治朗 (会計)
足立 好司
井内 俊彦
泉山 仁
岡 秀宏
小林 啓一
齋藤 紀彦
佐々木 光
佐藤 秀光
篠田 宗次
周郷 延雄
丹下 祐一
成田 善孝
苗代 弘
藤巻 高光
松野 彰
丸山 隆志
三島 一彦
水本 斉志
武笠 晃丈
村垣 善浩 (代表世話人)
山本 哲哉
吉野 篤緒

新潟大学放射線科
慈恵医大葛飾医療センター
東京医科大学付属病院
日本医科大学武蔵小杉病院
千葉県がんセンター
昭和大学横浜市北部病院
北里大学医学部脳神経外科学
杏林大学医学部脳神経外科
東邦大学医療センター大橋病院
慶應義塾大学医学部
神奈川県立がんセンター
古河赤十字病院
東邦大学医療センター大森病院
順天堂大学医学部附属順天堂医院
国立がん研究センター中央病院
所沢中央病院
埼玉医科大学病院
帝京大学医学部附属病院
東京女子医科大学病院
埼玉医科大学国際医療センター
筑波大学附属病院
東京大学医学部
東京女子医科大学病院
筑波大学附属病院
日本大学医学部

事務局

新田 雅之
前林 勝也

東京女子医科大学病院
東京女子医科大学病院

(五十音順)