

機関番号：32653

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591505

研究課題名 (和文) 膠芽腫の治療成績向上を目指した、放射線と分子標的薬の最適な併用法を探る基礎的検討

研究課題名 (英文) Basic study to investigate the most suitable methods of molecular targeted agents in combination with radiation therapy for glioblastoma

研究代表者

前林 勝也 (MAEBAYASHI KATSUYA)

東京女子医科大学・医学部・講師

研究者番号：60332350

## 研究成果の概要 (和文)：

予後不良な膠芽腫の治療成績の向上を目指すことを最終的な目標とした。まずは、基礎的研究として、今後の術後療法として注目を浴びるであろう分子標的薬剤と放射線治療の併用療法について、放射線治療と分子標的薬の併用が有効なのか、放射線治療との有効な併用タイミングはどのようなものか、放射線治療との併用を行う場合にその先行指標はあるのか、などの検討をすすめつつ、さらに、膠芽腫の治療成績や再発パターンなどの臨床的性質を若干予後の良い Grade3 の神経膠腫と比較して、その臨床的性質の差異と腫瘍の genetic background がどのような関係にあるのか、を中心に研究をすすめた。臨床データの解析から、予後の明らかに異なる Grade3 神経膠腫と膠芽腫の間で、再発例中の照射野内再発の割合は 80-85% 程度とほぼ同程度であり、再発後の腫瘍増殖速度は膠芽腫で非常に速かったことから、膠芽腫の予後を改善する大きなターゲットは、増殖速度を抑制することだと仮定し、増殖に関与する因子を中心に *in vitro* での基礎的研究をすすめた。その結果、EGFR 阻害薬の同時併用で放射線増感効果を認め、さらにその増感効果のメカニズムについても可能性のある事象を捉える事ができた。

## 研究成果の概要 (英文)：

In our clinical data, the prognosis of glioblastoma was significantly poor than that of Grade3 Glioma. The duration to recurrence of glioblastoma was shorter and the growth rate in glioblastoma after recurrence was greater. However, the rate of the in-field recurrence of both Glioblastoma and Grade3Glioma was at the same level in approximately 80%-85%. From these clinical results, we considered that the one of factors to improve the prognosis of glioblastoma was to inhibit the growth rate, and we conducted basic research about growth factors *in vitro*. In the result, we found that simultaneous combination of EGFR inhibitors and radiation exposure had radiosensitization, furthermore we discovered the phenomenon that might be mechanism of radiosensitizing with the EGFR inhibitor.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：(1) 膠芽腫, (2) 放射線治療, (3) 抗癌剤, (4) 分子標的薬剤

1. 研究開始当初の背景

最近のコンピュータ技術とその関連分野の急速な進歩はめざましいものがあり、それに伴う放射線物理学の発展の結果、放射線治療の考え方や照射法が大きく変わってきている。その代表的な照射法が、強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT) や定位放射線治療

(Stereotactic Radiation Therapy: SRT)

などの高精度3次元放射線治療である。これらの高精度3次元放射線治療は、従来の照射法と比較して、腫瘍部分への照射線量を増加させ、周囲正常組織への照射線量を減少させることが可能となったため、放射線治療の効果をより高くし、周囲正常組織の副作用を抑えることができるようになってきた。このような時代背景の中、Quality of Life (QOL) や臓器温存などを考慮している放射線治療は、本邦にても、欧米ほどではないが、癌治療の中で用いられる割合が年々増加してきており、癌患者の半数近くに放射線治療が施行されるようになってきた。しかし、放射線治療では (あるいは化学療法併用の放射線治療でも) 根治困難な症例がいまだに存在し、疾患によっては積極的な集学的治療として腫瘍摘出術後に化学放射線併用療法などを行っても、多くの症例で再発をきたしてしまう腫瘍もある。膠芽腫や甲状腺未分化癌など

がそれにあたる。特に膠芽腫は、JBTR (日本脳腫瘍統計) の集計で、術後2年生存割合はおよそ20%であり、5年生存割合はわずか10%以下と極めて予後不良な疾患であり、最新の照射法であるIMRTやSRTなどの高精度3次元放射線治療を用いても、十分な治療成績に向上することはできないだろうと考えられている。なぜなら、膠芽腫は高度な浸潤性増殖を示すため、正常組織内に腫瘍が広範に浸潤しており、腫瘍への照射線量を増加させながら正常組織への照射線量を減少させることは困難だからである。実際に、腫瘍部位に照射線量を増加させた臨床研究でも、生存成績を延長しなかったとの報告(Int J Radiat Oncol Biol Phys. 58: 247-52, 2004)がある。現状での膠芽腫に対する標準的治療法は、可及的な腫瘍摘出術に続き化学放射線治療を行うものであるが、前述した如く、この治療戦略の応用では、非常に予後不良な膠芽腫の克服は極めて困難と言わざるをえない。しかし、最近になり膠芽腫の治療に、epidermal growth factor receptor (EGFR) 阻害剤であるZD1839やtyrosine kinaseであるBcr-Ablやc-kit, platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) をターゲットとしたSTI571などの分子標的薬剤を用いることで、一部の膠芽腫例に効果があると

の報告(N Engl J Med. 353: 2012-24, 2005、Cancer Res. 66: 7864-7869, 2006、J Clin Oncol 23: 9359-9368, 2005)が散見され始めた。これまでは、約40%以上の膠芽腫例にEGFR発現増強が認められるが、EGFRは予後規定因子にはならないと言われてきた。しかし、EGFR阻害剤に反応した膠芽腫の検討によって、自己リン酸化により tyrosine kinase ドメインが恒常的に活性化する変異型受容体のEGFRvIII ( $\Delta$ EGFR)の存在が、EGFR阻害剤治療に反応する条件であることが示された(N Engl J Med. 353: 2012-24, 2005)。

一方、我々はこれまでに放射線分子生物学的研究として、放射線感受性、特に照射後早期に起こるアポトーシスの違いがp53がん抑制遺伝子のstatusならびにp53と細胞周期・アポトーシス関連因子のシグナル伝達機構に関連していること、ならびに細胞増殖速度の違いや照射後の細胞周期や細胞老化の変化の違いが放射線感受性に関与していることを明らかにした(Int J Radiat Oncol Biol Phys. 44: 677-682, 1999、Cancer. 91: 80-89, 2001)。また、培養がん細胞株を用いて、p38・JNKなどのMAP kinase familyやAkt, 上皮細胞増殖因子を始めとする tyrosine kinase receptor (EGFRなど)を起点としたいくつかのシグナル伝達の活性化の結果、アポトーシスの抑制、抗がん剤への治療抵抗性獲得することを明らかにし、分子標的薬剤であるEGFR阻害剤(ZD1839やtrastuzumab)と放射線照射を併用することで放射線感受性を増強させることを報告(Int J Radiat Oncol Biol Phys. 66: 528-36, 2006)してきた。そこで、我々のこれまでの放射線生物学を基本とした分子生物学的な研究結果と膠芽腫に対して分子標的薬剤を用いた治療の新たな知見を踏まえて、今回の研究『膠芽腫の治療成績向上を目指した、放射線と分子標的薬の最適な併用法を探索的基礎的検討』を行うことにした。

## 2. 研究の目的

膠芽腫の治療成績を上げることを最終的な目標に据えて、放射線物理学・放射線治療学の応用ではなく、放射線生物学的・分子生物学的側面に着目し、症例に応じた最適な膠芽腫に対する治療法“特に分子標的薬剤と放射線治療との併用療法における最適な治療方法”を選択するための先行指標を解明することを目的とした。

## 3. 研究の方法

予後不良な膠芽腫の治療成績の向上を目指すことを最終的な目標にしたため、若干悪性度が低いGrade III神経膠腫と膠芽腫の治療成績や再発パターンなどの臨床的性質の本質的な差異を明らかにしつつ、基礎的研究としては、今後の術後療法として注目を浴びるであろう分子標的薬剤と放射線治療の併用療法について、放射線治療と分子標的薬の併用が有効なのか、放射線治療との有効な併用タイミングはどのようなものか、放射線治療との併用を行う場合にその先行指標はあるのか、などの検討を進めることにした。

## 4. 研究成果

本学の2003年～2005年のGrade III神経膠腫と膠芽腫の症例をretrospectiveに検討した。結果は、膠芽腫の2年全生存率は33.8%、Grade3神経膠腫は81.5%で、予後はGrade3神経膠腫で有意に良好であった。しかし、膠芽腫の再発は33例中29例で、照射野内再発は24例(再発症例中83%)であり、Grade3神経膠腫の再発は27例中10例で、照射野内再発は8例(再発症例中80%)と、再発例中の照射野内再発の割合は同程度であった。この結果と、再発後の腫瘍増殖速度が膠芽腫で非常に速かったことから、膠芽腫の予後を改善する大きな方法の一つは、増殖速度を抑制することだと仮

定し、増殖に関与する因子にターゲットを絞って、基礎的な研究をすすめることにした。まずは、放射線照射と増殖因子阻害薬の併用による放射線増感とそのメカニズムについて基礎的実験をすすめたところ、EGFR 阻害薬との併用で有意な放射線増感効果を見とめた。その併用による放射線増感とそのメカニズムについて基礎的実験をすすめたところ、EGFR 下流に位置する Raf-1 や Erk の発現変化が、照射単独後に EGFR の発現増強が見られ、EGFR 阻害薬の併用では発現が抑制されることが分かった。また、照射処理による EGFR の活性化の機序としては、EGFR と HER2 の hetero/homo-dimer 形成と自己リン酸化が関与している可能性を見出すことが出来た。他の c-Kit や PDGFR などの因子や分子標的薬に関しても同様な検討を進めているが、现阶段では明らかな結果はえられてはいない。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 4 件)

- ① 前林勝也, 橋本弥一郎, 清塚誠, 中村香織 等, 星細胞腫-乏突起膠腫系の退形成性神経膠腫 (WHO Grade3) の治療成績, 日本放射線腫瘍学会 第 23 回学術大会, 2010. 11. 19
- ② 前林勝也, 橋本弥一郎, 清塚誠, 中村香織 等, 髄液中 PLAP を用いて治療方針を決定した頭蓋内胚細胞腫瘍の治療成績, 第 47 回日本癌治療学会総会, 2009. 10. 23
- ③ 橋本弥一郎, 前林勝也, 清塚誠, 中村香織 等, 膠芽腫 (WHO Grade4) の治療成績, 第 46 回日本癌治療学会総会, 2008. 11. 1
- ④ 前林勝也, 橋本弥一郎, 清塚誠, 中村香

織 等, 悪性神経膠腫 (WHO Grade3) の治療成績, 第 46 回日本癌治療学会総会, 2008. 11. 1

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

前林 勝也 (MAEBAYASHI KATSUYA)  
東京女子医科大学・医学部・講師  
研究者番号：60332350

##### (2) 研究分担者

中村 香織 (NAKAMURA KAORI)  
東京女子医科大学・医学部・助教  
研究者番号：40339003

清塚 誠 (KIYOZUKA MAKOTO)  
東京女子医科大学・医学部・助教  
研究者番号：90366344  
(2008-2009 年度のみ)

橋本 弥一郎 (HASHIMOTO YAICHIRO)  
東京女子医科大学・医学部・助教  
研究者番号：20385420