

Phase I trial of polifeprosan 20 with carmustine implant plus continuous infusion of intravenous *O*⁶-benzylguanine in adults with recurrent malignant glioma: new approaches to brain tumor therapy CNS consortium trial

Weingart J, Grossman SA, Carson KA, Fisher JD, Delaney SM, Rosenblum ML, Olivi A, Judy K, Tatter SB, Dolan ME

J Clin Oncol 25 : 399-404, 2007

米国では悪性グリオーマの術後の摘出腔に, carmustine (BCNU) wafers (polifeprosan 20 with carmustine implant : Gliadel) の留置が行われている. 局所アルキル化剤投与は全身投与に比べて副作用の軽減が期待でき, 一定の治療効果もみられる. アルキル化剤の効果が, DNA 修復酵素 *O*⁶-alkylguanine-DNA alkyltransferase (AGT) などによって抑えられることはよく知られている. この phase I 臨床試験では, 再発グリオーマ患者の局所アルキル化剤投与に際し

て, AGT の基質でありその酵素活性を抑える *O*⁶-benzylguanine (*O*⁶-BG) の静脈投与を併用することの有用性と安全性を検討した. すなわち, 再発グリオーマ患者の周術期に *O*⁶-BG を静脈投与し, ①腫瘍サンプルから AGT 活性を測定し, *O*⁶-BG が腫瘍内の AGT 活性をほぼ抑制しうること, ②その *O*⁶-BG 投与量は安全であることを示した. さらに, ③投与期間を術後 2 日間, 4 日間, 7 日間, 14 日間とした患者群で, エンドポイントを dose-limiting toxicity (DLT) とした検討を行い, carmustine (BCNU) wafers の効果持続期間である最大 2 週間の投与では重篤な副作用はみられず, 安全であると結論づけた.

【コメント】局所アルキル化剤投与中に *O*⁶-BG を静脈投与することは安全性に問題がなく, 今回の投与量は妥当であるとした点で, 意義のある研究である. アルキル化剤の全身投与中に *O*⁶-BG を併用することは, 骨髄抑制の点からは問題があるため, 日本での臨床応用は現時点では難しい. しかし, *O*⁶-BG の併用は日本でも発売された temozolomide の効果を増強することが知られており, 今後の研究成果が期待される.

Down-regulation of Wilms' tumor 1 expression in glioblastoma cells increases radiosensitivity independently of p53

Clark AJ, Chan DC, Chen MY, Fillmore H, Dos Santos WG, Van Meter TE, Graf MR, Broadus WC

J Neurooncol, January 6, 2007 [Epub ahead of print]

膠芽腫 (GB) を含むグリオーマの放射線治療抵抗性については, 様々な分子生物学的な機序の解析がなされてきたが, 臨床的成果に結びついていないのが現状である. 近年グリオーマでも免疫療法のターゲットとして応用されている Wilms' Tumor 1 (WT1) は, 他臓器の腫瘍において p53 を介したアポトーシスを抑制することにより放射線抵抗性との関連が報告されている. 本研究は, malignant glioma で高発現している WT1 遺伝子の放射線抵抗性への寄与を, 分子生物学的手法を用いて明らかにしようとした.

① WT1 も p53 も発現していない GB 細胞株 (LN229) に

それらを強制発現させ, WT1 の高発現は p53 を介したアポトーシスを抑制しないことを示し, ②放射線照射により wild-type p53 を介したアポトーシスが誘導される U87MG 細胞株の系から, WT1 の高発現は放射線照射によるアポトーシスを抑制しないことを示した. さらに, ③ siRNA にて WT1 を down-regulation することで, p53 とは関係なく放射線感受性を増す, すなわち WT1 発現を抑制すると細胞死が誘導されることを明らかにした. これらのことから, WT1 の発現を標的とした治療のモダリティーは, グリオーマにおいて放射線感受性を増強する可能性が示唆された.

【コメント】がん抑制遺伝子として発見された WT1 遺伝子であるが, 近年の WT1 タンパクを標的として免疫療法にまつわる解析などから, がん遺伝子としての位置づけが確立されたかのようである. リンパ球を介した免疫療法とは機序が異なるが, グリオーマに限らず他臓器の腫瘍においても, p53 との関連性はともかく, WT1 発現を標的とした新たな放射線感受性増強の手法に期待したい.

(橋本直哉 大阪大学医学部脳神経外科)