

Tissue-type plasminogen activator has a neuro-protective effect in the ischemic brain mediated by neuronal TNF- α

Haile WB, Wu J, Echeverry R, Wu F, An J, Yepes M

J Cereb Blood Flow Metab 32 : 57-69, 2012

Tissue-type plasminogen activator (tPA) はセリンプロテアーゼの一種であり、血液凝固における血栓溶解作用のほかに、中枢神経系においてはシナプス活動に重要な役割をもつと報告されている。tPA の中枢神経系における機能について、1998 年に Wang らが虚血組織内の tPA は神経細胞死や神経機能障害に関連していると報告し、tPA の神経毒性が注目されるようになった。

本研究では、培養神経細胞での oxygen-glucose deprivation による hypoxic preconditioning (HP)、マウスでの中大脳動脈閉塞による ischemic preconditioning (IP) によって引き起こされる神経保護効果について tPA の関与を調べることで、tPA の脳虚血における役割を検討している。まず野生型マウス培養神経細胞での HP による神経保護効果

は、tPA 投与で増強し、この神経保護効果は蛋白分解酵素阻害薬の投与で消失した。一方、tPA ノックアウトマウス由来の培養神経細胞では神経保護効果がなかった。野生型マウスの脳虚血モデルでは IP によって梗塞巣が小さくなったが、tPA ノックアウトマウスでは IP によって梗塞巣が小さくなることはなかった。ここで著者らは TNF- α 、P21 の機能に着目して、保護効果のメカニズムについてさらに検討を進めている。野生型マウス培養神経細胞において、HP による神経保護効果は TNF- α の中和抗体の投与で抑えられ、TNF- α のノックアウトマウスでは、tPA ノックアウトマウスと同様に IP によって梗塞巣が小さくなることはなかった。tPA の投与により P21 の発現が増強するが、これが TNF- α のノックアウトマウスでは認められず、P21 siRNA での発現抑制を行うと、HP の神経保護効果が消失していた。これらの結果より、内在性の tPA は P21、TNF- α の発現を介して保護効果を発揮していることが明らかになった。

【コメント】今回の研究の結果は、tPA がもつプロテアーゼとしての多面的作用の 1 つを示していると考えられる。今回著者らによって示された神経保護効果と、Wang らによって示された神経毒性のいずれがより実臨床の tPA 投与に実際に関わっているかが、今後明らかになることが期待される。

(鑑谷武雄 北海道大学脳神経外科)

A safety run-in and randomized phase 2 study of cilengitide combined with chemoradiation for newly diagnosed glioblastoma (NABTT 0306)

Nabors LB, Mikkelsen T, Hegi ME, Ye X, Batchelor T, Lesser G, Peereboom D, Rosenfeld MR, Olsen J, Brem S, Fisher JD, Grossman SA ; for the New Approaches to Brain Tumor Therapy (NABTT) Central Nervous System Consortium

Cancer. 2012 Apr 19. doi : 10.1002/cncr.27585.
[Epub ahead of print]

Cilengitide (EMD 121974 ; Merck KGaA, Germany) は $\alpha v \beta 3$ と $\alpha v \beta 5$ integrin を特異的に阻害する環状ペプチドで、神経腫瘍に対して抗血管新生能や抗浸潤能をもつとされている。すでに欧米ではいくつかの臨床試験が終了し、成績が報告され始めている。本論文はその最新第 2 相試験の結果である。対象は新規膠芽腫患者 112 名。プロトコルは temozolomide (TMZ) + 放射線 (60 Gy/30f) の初期治療後に 6 コースの TMZ 維持治療に並行して cilengitide が投与されるものである。Cilengitide の 1 回投与量 (500 mg と 2,000 mg) で 2 群に分けられている。エンドポイントは

効果 (全生存期間 : OS) と安全性、毒性に関しては cilengitide 投与によると思われる急性毒性はなかった。CTC grade 3 以上の血液毒性、非血液毒性とも発生頻度は 500 mg 群、2,000 mg 群に差はみられなかった。血液毒性は 500 mg 群が 58%、2,000 mg 群が 34% で TMZ + 放射線と同様であった。112 例全体での OS 中央値は 19.7 カ月、2 年全生存率は 38% であった。70 歳以下の 101 例に限ると OS 中央値は 20.7 カ月で、これは Stupp らの TMZ + 放射線に関する EORTC 第 3 相試験 (26981) の 14.6 カ月よりも良好な結果であった。また、2 年全生存率は 41%、EORTC は 27% であった。本試験の 2 群間比較は OS 中央値が 500 mg 群で 17.4 カ月、2,000 mg 群で 20.8 カ月、2 年全生存率は 500 mg 群、2,000 mg 群それぞれで 28%、44% であった。以上より、本薬剤は TMZ + 放射線の標準治療との併用が許容され、かつ新規膠芽腫の予後を改善することが期待された。また、今後の臨床試験での投与量は 2,000 mg が推奨される。

【コメント】Cilengitide はすでに第 3 相試験 (CENTRIC) が終了し、結果待ちの段階である。Stupp 教授も数年前に preliminary report として良好な成績を報告しており、欧米においては膠芽腫の新規、再発の両面で臨床試験が着々と進行し、結果を出している。本論文もその 1 つであるが、成績が少々良すぎる感も否めない。脳腫瘍の分子標的治療は他の腫瘍に比べ遅れをとっているため、第 3 相試験でしっかりと成績が出るのが期待される。

(小林浩之 北海道大学脳神経外科)