

Hypoxia-induced autophagy promotes tumor cell survival and adaptation to antiangiogenic treatment in glioblastoma

Hu YL, DeLay M, Jahangiri A, Molinaro AM, Rose SD, Carbonell WS, Aghi MK

Cancer Res 72 : 1773-1783, 2012

血管新生抑制療法は、癌細胞への酸素と栄養の供給を遮断することで膠芽腫において一定の効果をもたらす。ただし、血管新生抑制療法の効果は一時的であり、その欠点を補う併用薬剤が期待されている。本研究ではその併用薬剤の機序としてオートファジーという現象に注目している。

まず bevacizumab 抵抗性膠芽腫患者組織の免染を行い、bevacizumab によって誘導された低酸素部位に一致してオートファジーが誘導されていることを示した。続いて複数の膠芽腫細胞株において normoxia と hypoxia 環境下で培養し LC3, p62, BNIP3 といったオートファジー関連蛋

白の変化をみることで hypoxia 下のほうが有意にオートファジーが誘導されており、さらに hypoxia 下でオートファジー阻害剤を使用するとアポトーシスがより強く誘導されていることを示した。

最後に vivo model においてオートファジー関連遺伝子 ATG7 の wild type と knockout した膠芽腫細胞株をそれぞれマウス脳・皮下移植し、bevacizumab 治療効果を比較している。ATG7-wild type xenograft ではその効果は一過性であったものの、オートファジーが起こせない ATG7-knockdown xenograft では bevacizumab の治療効果は維持され、最終的に治癒した。

【コメント】オートファジーとは細胞内の大規模な分解機構であり、蛋白分解により得られた栄養素を供給し細胞の生存を促す役割がある。癌細胞においては代謝ストレス状況下にある癌細胞の生存にオートファジーが深く関与していることが明らかになっている。本論文では血管新生抑制療法に抵抗性を示した膠芽腫において、オートファジーが誘導されていることを示した上で、血管新生抑制療法の新たな併用薬剤としてオートファジー阻害剤の有効性を検証したものである。

(斉藤克也 慶應義塾大学脳神経外科)

Gamma knife surgery for skull base meningiomas

Starke RM, Williams BJ, Hiles C, Nguyen JH, Elsharkawy MY, Sheehan JP

J Neurosurg 116 : 588-597, 2012

本研究は頭蓋底髄膜腫に対するガンマナイフ治療の長期治療成績を検討したものである。期間は 1989 ～ 2006 年の 17 年間で、頭蓋底髄膜腫と診断されガンマナイフを施行された 255 名の患者とし、多発髄膜腫や 2 年以下の follow up 期間のものは除き、WHO grade I に絞って検討している。ガンマナイフ治療としては mean maximum dose 34 Gy (12 ～ 60 Gy), mean margin dose 14 Gy (8 ～ 30 Gy), mean prescription isodose line 41% (28 ～ 80%), 術前の腫瘍径は平均 5 cm, 平均 6.5 年のフォローアップであった。

腫瘍のサイズは 125 名 (49%) で縮小、35 名 (14%) で増大、95 名 (37%) で変化がなかった。Progression free survival は 3 年で 99%, 5 年で 96%, 10 年で 79% で、ガンマナイフ施行前の手術治療の有無が術後の縮小率に影響し、また患者が 65 歳以上か否かが、手術治療の有無やガンマナイフ治療自体の margin dose へも影響した。神経所

見などの症状に関しては、ガンマナイフの前に症候性であったものは 208 名 (82%), ガンマナイフ施行後に変化がないまたは改善したものは 230 名 (90%), ガンマナイフ治療後に悪化したものは 25 名 (10%) であり、follow up 期間、maximum dose の減量、腫瘍の増大、位置 (petrous や clival の髄膜腫か、parasellar, petroclival, CP angle の髄膜腫か) ということが影響した。頭蓋底髄膜腫の自然経過は Biedal ら (2003) が 40 名 (場所は cavernous sinus, petroclival, anterior clinoid) を追跡しているが、多くは腫瘍増大および新たな神経症状の発現があったものの、どの患者に病状進行が起きやすいということは言い難かった。手術による治療では頭蓋底髄膜腫の全摘率は 20 ～ 87.5% 程度であり、stereotactic radiosurgery (SRS) との combination therapy が行われるようになり、腫瘍の長期制御率は 90% 以上にまで上昇した。顕微鏡下手術や放射線治療の発展に伴い、SRS も少ない線量で腫瘍制御率を上げることを目標に発展してきている。Minniti ら (2009) は median margin dose を 12 ～ 14 Gy まで下げて 5 年間の腫瘍制御率を 90 ～ 95% に維持できたとし、最近ではこれに準じ median margin dose 14 Gy となっている。術後合併症は 3 ～ 40% であった。SRS では頭蓋底髄膜腫の腫瘍制御率は良好であり、腫瘍の位置によっては神経症状の改善も見込むことができる。

(志藤里香 慶應義塾大学脳神経外科)