

Glioblastoma stem cells generate vascular pericytes to support vessel function and tumor growth

Cheng L, Huang Z, Zhou W, Wu Q, Donnola S, et al

Cell 153 : 139-152, 2013

Glioblastoma (GBM) は血管豊富かつ予後不良な脳腫瘍であり、近年治療抵抗性の観点から glioma stem cells (GSCs) の存在が注目されている。これまでの研究結果で GSCs は血管周囲に存在し、mesenchymal 系の細胞にも分化することがわかってきた。本論文は GSCs が血管機能や腫瘍成長に影響を与える pericyte へ分化するかを調べた。その結果、*in vitro* で GSCs から pericyte への分化、さらに GBM xenograft を用いた *in vivo* で GSCs から pericyte を生じていた。pericyte lineage-specific fluorescent reporter を用いた検討で、腫瘍大部分の pericyte は GSCs 由来であり、腫瘍内だけでなく腫瘍周囲の血管にも GSCs 由来 pericyte が存在した。また、その pericyte は GBM とほぼ同じ遺伝子変異を認めた。GSCs 由来 pericyte を選択的に阻害する

ことにより、強力に新生血管増生を抑制し、腫瘍増殖を阻害した。さらに GSCs の遊走に関与する SDF-1/CXCR4 を介して GSCs は血管内皮細胞に向かって集簇することを示し、TGF β によって GSCs から pericyte へ分化誘導された。このように GSCs は血管周囲ニッチのリモデリング、pericyte 形成に関わっていることを示した。GSCs 由来の pericyte を治療標的にすることで腫瘍増大を効果的に抑制し、抗血管新生治療により予後を改善する可能性がある。

【コメント】最近 GSCs が血管内皮細胞や周皮細胞に分化し、腫瘍内血管形成に関与することを示した 4 論文が報告され、GSCs が神経上皮細胞系の分化だけでなく mesenchymal 系細胞に分化することを示した。そのうち 3 論文 (Wang et al, Ricci-Vitiani et al, Soda et al) の結果は、GSCs から内皮細胞へ分化することを示し、glioma 由来内皮細胞が GBM 周囲に存在せず、腫瘍中心部に存在することを示した。本論文が 3 論文と異なる点は、① GSCs から GBM 内の pericyte が生じることを示し、さらに腫瘍由来の pericyte は GBM と同じ遺伝子変異を来していた点、②腫瘍から生じた pericyte は腫瘍内だけでなく、腫瘍周囲の正常脳にも存在していた点である。本論文の結果は GBM 治療にとって重要であると考えられ、GBM におけるペバシズマブ治療抵抗性の一因を担っているかもしれない。

Effect of the addition of chemotherapy to radiotherapy on cognitive function in patients with low-grade glioma : secondary analysis of RTOG 98-02

Prabhu RS, Won M, Shaw EG, Hu C, Brachman DG, et al

J Clin Oncol 32 : 535-541, 2014

近年 RTOG98-02 において WHO grade2 グリオーマ症例に対して、radiotherapy (RT) に PCV (procarbazine, lomustine, vincristine) 療法を追加することで progression-free survival (PFS) を改善することが示された。WHO grade2 グリオーマ症例は長期間生存することが多いが、化学療法の追加による cognitive function (CF) に与える影響は未だわかっていない。本論文は RTOG98-02 登録症例の中で摘出術を施行した WHO grade2 グリオーマ 251 症例を RT (54 Gy) 単独治療群または RT+PCV 併用治療群に無作為に割り付け、PCV による CF に対する影響を RT 治療 1, 2, 3, 5 年後に Mini-Mental State Examination (MMSE) で評価した。結果は①全体で MMSE score が著明に低下した症例はほとんどなかった。② RT 群、RT+PCV 群間で、どの時点

においても MMSE score 低下を来した頻度に差はなく、③長期的には両群とも平均 MMSE score の有意な増加を認め、有意差を認めなかった。また治療前の神経機能や病変が右であることが MMSE score の高さに関連があった。MMSE は簡便な CF 検査法であるため、CF の微細な変化を見逃す可能性があるが、5 年間フォローアップでは、RT に比べ RT+PCV は MMSE score 低下を来す結果に至らなかった。以上から low grade glioma 症例に対し、RT 単独に比べ RT+PCV を行うことは著明な CF 障害を来さずに PFS を改善させることができる。

【コメント】乳癌治療例では、局所 RT に化学療法を追加することにより遂行機能や言語機能、視覚空間認識といった CF が低下することが知られている。近年化学療法が CF に与える影響が注目されており、化学療法後に集中力や短期記憶が低下する可能性、すなわち“chemo-brain”の可能性が危惧されている。Low grade glioma は若年に多く、また治療後の長期生存が期待できるため、化学療法が CF に与える影響を調べることは重要である。本論文では、①学歴や職業、抗てんかん薬や抗うつ薬などの薬剤の影響、遺伝的素因を考慮していない点、②複雑な認知機能を簡便な検査法で評価している点で、この結果を慎重に解釈する必要があると考えられる。

(杉野寿哉 京都大学脳神経外科)