

# Restoration of temozolomide sensitivity by PARP inhibitors in mismatch repair deficient glioblastoma is independent of base excision repair

Higuchi F, Nagashima H, Ning J, et al

Clin Cancer Res 26 : 1690-1699, 2020

テモゾロミド (temozolomide : TMZ) は悪性神経膠腫 (glioblastoma : GBM) に対する標準治療として最も一般的な治療薬であるが、再発時の TMZ に対する耐性獲得が問題とされており、また、耐性獲得にはミスマッチ修復 (mismatch repair : MMR) 欠損症 (*MSH6* 欠損) が関係していることはこれまでに複数の報告がなされている。

本論文では、poly (ADP-ribose) polymerase inhibitors (PARPi) を TMZ に併用することで、TMZ 耐性を獲得した GBM の治療反応性を回復させることが報告されている。

PARP は塩基除去修復 (base excision repair : BER) DNA 経路に関係していると言われており、PARPi は GBM 以外のがんで TMZ の感受性を高めることが示されている。著者らは、*MSH6* 野生型および *MSH6* 不活型の GBM 細胞株を用いて *in vitro*, *in vivo* それぞれで TMZ, PARPi 単独および併用時の反応性を検証している。結果、*MSH6* 不活型では、TMZ + PARPi 群で TMZ 単独群と比較して治療反応性の改善を認め、腫瘍増殖を強力に抑制した。また前述したとおり、PARPi は BER の抑制により細胞毒性を生じると言われており、BER のその他の機構である *APE*, *XRCC1* の阻害や不活化、さらには *PRAP1* ノックアウトで同様の結果が得られるかを検証したところ、TMZ 感受性の改善を認めなかった。結論として、*MSH6* 欠損による TMZ 耐性獲得した再発 GBM に対して PARPi を併用することで TMZ の感受性を改善することが示されており、*MSH6* 欠損の存在は PARPi の効果を予測する分子変化であるとしている。また、PARPi の他にも DNA 修復に関係している *PRAP2*, *3*, *10* なども存在しており、PARPi の TMZ の感受性改善は BER 経路とは無関係であり、PRAP および PARPi のさらなる機能理解が必要としている。

【コメント】本論文は、GBM に対する再発時の治療に新たな選択肢の可能性を示した点で非常に興味深いものである。また、低悪性度神経膠腫に対しての TMZ 使用による再発時の高頻度変異 GBM 再発と潜在性 MMR 欠損の関係性はこれまでに複数の報告があり、本論文での *MSH6* 欠損が PARPi の効果を予測する因子である点も加味すると、神経膠腫診断における MMR 欠失の解析の必要性を提言する知見と考える。

(九州大学脳神経外科 瀧川浩介)

# Visualization of AMPA receptors in living human brain with positron emission tomography

Miyazaki T, Nakajima W, Hatano M, Shibata Y, Kuroki Y, Arisawa T, Serizawa A, Sano A, Kogami S, Yamanoue T, Kimura K, Hirata Y, Takada Y, Ishiwata Y, Sonoda M, Tokunaga M, Seki C, Nagai Y, Minamimoto T, Kawamura K, Zhang MR, Ikegaya N, Iwasaki M, Kunii N, Kimura Y, Yamashita F, Taguri M, Tani H, Nagai N, Koizumi T, Nakajima S, Mimura M, Yuzaki M, Kato H, Higuchi M, Uchida H, Takahashi T

Nat Med 26 : 281-288, 2020

てんかん患者では、脳内に  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid (AMPA) 受容体が多く発現していることがわかっている。しかし、これまで生体脳において AMPA 受容体を可視化する方法はなかった。

本論文では、AMPA 受容体の特異的に標識する PET トレーサー ( $[^{11}\text{C}]$  K-2) を開発し、AMPA 受容体の可視化を試みている。まず、6 人の健常者を対象に、 $[^{11}\text{C}]$  K-2 を投与し、脳内において取り込みが十分にされること、有害事象の出現がないことを確認した。続いて、焦点切除術 (anterior temporal lobectomy) を行った 6 人の側頭葉てんかん患者を対象として、術前に  $[^{11}\text{C}]$  K-2 を用いた PET 検査を行った。術前の PET 画像において、AMPA 受容体の発現を示す  $[^{11}\text{C}]$  K-2 投与 30~50 分後の standardized uptake value (SUV) と、実際の切除標本における AMPA 受容体蛋白の発現との間には相関がみられた ( $r^2=0.97$ )。  $[^{11}\text{C}]$  K-2 を用いた AMPA 受容体の可視化は、てんかん焦点同定のための新たなツールとなる可能性がある。

【コメント】薬剤抵抗性てんかんに対して、焦点切除術を検討する症例がある。焦点同定のための画像検査として、MRI、脳血流 SPECT、FDG-PET などがあるが、それら検査のみでは焦点同定が困難な症例も多い。本研究は、AMPA 受容体の特異的に標識する PET トレーサーを用いて AMPA 受容体を可視化している。AMPA 受容体の可視化は、焦点同定のための新たなツールとなり、これまで焦点同定が困難であった症例に対して、切除外科の適応を広げる可能性があると考ええる。また近年、てんかん患者に対して AMPA 受容体拮抗薬であるペランパネルを用いる頻度が増えているが、治療抵抗性を示す患者もいる。本トレーサーを用いることで、ペランパネルの治療の効果予測も可能となるのではないかと考える。

(九州大学脳神経外科 下川能史)