

Role of CX3CR1 signaling in malignant transformation of gliomas

Lee S, Latha K, Manyam G, Yang Y, Rao A, Rao G

Neuro Oncology 2020 April 1 : noaa075. [Epub ahead of print]

神経膠腫において、ケモカインシグナルが免疫微小環境に影響を及ぼし、腫瘍の進行に関与することが報告されている。著者らは、CX3C ligand 1 (CX3CL1)-CX3C chemokine receptor 1 (CX3CR1) signaling と low grade glioma (LGG) の悪性転化の関係性に着目し、90 例の悪性転化を来した LGG 患者の CX3CR1 V249I の遺伝子多型と生存期間、腫瘍免疫微小環境との相関について解析した。またマウスモデルを用いて、CX3CL1/CX3CR1 の発現と high grade glioma (HGG) の発生率、生存期間、腫瘍免疫微小環境との相関について解析した。

CX3CR1 V249I 多型のヘテロ接合型 (n=43) またはホモ接合型 (n=2) では、野生型と比較し全生存期間 (14.8 vs. 9.8 年, $p<0.05$)、および無増悪生存期間 (8.6 vs. 6.5 年, $p<0.05$) が有意に良好であった。また、腫瘍内への M2 マクロファージの浸潤が抑制され、微小血管密度も低下していた。さらに、マウス実験で CX3CL1 と CX3CR1 の共発現により HGG 発生率が増加し、生存期間が短縮した。また同様に、腫瘍内へのミクログリア、マクロファージの浸潤を認め、微小血管密度の増加も認められた。

【コメント】近年、glioma においても腫瘍免疫が着目されており、特に免疫チェックポイント阻害薬は、黒色腫などの他の悪性腫瘍の治療で示されたパラダイムシフトをもたらすことが期待されている。ただし、これまでの臨床試験においてはまだ有効な結果を示すことができておらず、その原因として、glioma と central nervous system (CNS) 間の特異な免疫系の関与が示唆されている。本論文では、通常 CNS においてミクログリアで発現するケモカイン受容体遺伝子 CX3CR1 の多型が glioma の免疫微小環境 (腫瘍関連マクロファージの浸潤) に影響を与え、さらに予後にも関連していることを発見し、マウス実験でも同様の結果が得られることを確認している。これらの結果は、CX3CR1 が潜在的な予後マーカーであり、glioma の治療標的となり得ることを示唆している。

(九州大学脳神経外科 田中俊也)

Endovascular treatment in older adults with acute ischemic stroke in the MR CLEAN Registry

Groot AE, et al (MR CLEAN Registry Investigators)

Neurology 95 : e131-e139, 2020

高齢者の脳梗塞の有病率は若年者に比べて高く、75~84 歳の患者における急性期脳梗塞の年間発生率は 12~30/1,000 人年である (Feigin VL, et al. Lancet Neurol 2 : 43-53, 2003)。

本研究では、オランダの急性期脳梗塞に対する血栓回収療法の多施設無作為化臨床試験である MR CLEAN において、血栓回収療法を行った高齢患者の臨床転機を解析した。前方循環が閉塞した症例を連続抽出し、90 日後の modified Rankin Scale (mRS)、症候性出血、再開通率への年齢が与える効果を、80 歳で 2 群に分けたものと連続数の両方で評価した。年齢と mRS は多変数順序ロジスティック回帰モデルで、再開通率に対して年齢の与える影響においては掛け算相互作用のある項目で調整を行った上でそれぞれ解析した。

抽出された 1,526 症例のうち、380 人 (25%) が 80 歳以上 (高齢者) であった。高齢者は若年者に比べ機能予後が悪く、mRS の改善の推移でみた調整オッズ比は 0.31 (95% CI 0.24~0.39) であった。死亡率も高齢者が高かったものの (51% vs. 22%, 調整オッズ比 3.12, 95% CI 2.33~4.19)、90 日後の寝たきりとなる割合や再開通率に差はみられなかった。高齢者では若年者に比べ、mRS の改善に再開通の達成がより強く関するという結果であった (高齢者調整オッズ比 3.22 [95% CI 2.04~5.10] vs. 若年者調整オッズ比 2.00 [95% CI 1.56~2.57], $p=0.026$)。高齢者では臨床転機不良となる絶対リスクが高いものの、血栓回収療法によってもたらされる利益は高いことが示唆された。

【コメント】超高齢社会の到来に伴い、医療および介護に依存せず生きられる健康寿命の延伸が最重要課題となるが、介護が必要となった原因疾患として脳卒中は 27% と最も大きな割合を占めている。本邦での前方循環閉塞症例の解析では、血栓回収療法を考慮しなかった群でより高齢であったものの、75 歳以上の患者でさえ血栓回収を行ったことで良好な機能的転帰がより多く観察されたと報告されている (Kakita H, et al. Stroke 50 : 901-908, 2019 [RESCUE-Japan Study])。年齢によって血栓回収療法をためらう必要はないと言える。

(九州大学脳神経外科 連 乃駿)