

## &lt;教育講演 8&gt;

## 最近の悪性脳腫瘍治療の進歩

若林 俊彦

要旨：悪性脳腫瘍はきわめて予後不良の疾患であり、とくに、膠芽腫は5年生存率10%にもいたらぬ難治性疾患である。そのため、予後改善を目指して、各種新規治療法が試みられている。中でも、多重膜カチオニックリポソームに包埋されたインターフェロン $\beta$ 遺伝子製剤を使用した本邦初の脳腫瘍の遺伝子治療の臨床応用は、長期間の臨床的評価でもきわめて安全性が高く、その臨床効果も一定の評価がえられた。現在、次世代型の治療開発として、GMPレベルでの生産が可能であるLipofection法によるsiRNAをもちいた核酸医薬の開発を目指している。脳内の的確な位置に製剤を投与するための脳神経外科ロボット“Neuro Mate”のアジア初の手術室への設置により、薬物の脳内拡散を最大限にするConvection enhanced delivery法の応用で、薬剤効果を最大限に活かせる手法もその研究が進んでいる。これらナノパーティクルを脳内に的確に投与する、いわゆる、ナノサージェリーは、医工連携による技術革新に裏打ちされ、脳神経外科領域の診断・治療の飛躍的な進歩が予見される。

(臨床神経 2011;51:853-856)

Key words：脳腫瘍、画像誘導手術、遺伝子治療、核酸医療、ロボティクス

## 1. はじめに

本邦における原発性脳腫瘍の発生頻度は、年間10万人に12~14名程度とされ、比較的まれな腫瘍であるが、近年の各種脳画像診断技術の向上にともない、脳神経外科に紹介される脳腫瘍症例数は年々増加傾向にある。原発性脳腫瘍のなかでも、とくに神経膠腫は、脳実質内に浸潤性に増大するため、正常脳組織との境界が不明瞭な場合が多く、精力的な集学的治療を駆使しても、未だ治癒にいたる症例は少なく、きわめて予後不良の疾患である。とくに悪性神経膠腫（WHO Grade 3・4）は浸潤性に発育する傾向が強く、膠芽腫（Glioblastoma multiforme；GBM, WHO Grade 4）の5年生存率は僅か6%である<sup>2)</sup>。これら治療成績を改善すべく、手術療法、放射線療法、化学療法、更には先進医療などに様々な改善や工夫が実施されてきている<sup>3,4)</sup>。

## 2. 脳神経外科手術精度の向上（ニューロナビゲーション）

脳神経外科の手術は、1960年代の手術顕微鏡の導入、80年代の頭部CT、90年代のMRIの普及にともなう画像診断技術の著しい向上により目覚ましい進歩を遂げた。しかしながら神経膠腫を代表とする浸潤性脳実質内腫瘍は、高倍率の手術顕微鏡をもってしても腫瘍の境界を同定することが困難で、MRIなどに描出された腫瘍を正確に摘出することは必ずしも容易でない。これらの腫瘍に対する手術では、90年代に導入が始まったニューロナビゲーションを基本技術とする画

像誘導手術の発展が欠かせない。これらの多様な画像とコンピュータ工学の進歩により、3D virtual imageなどの画像解析技術が手術技術の向上に多大な貢献をしている。

一方、術中診断モダリティとして、1995年にPeter Blackが米国ボストンのBrigham and Women's Hospital, Harvard Medical Schoolにおいて世界ではじめて術中MRIを導入した。その後、様々な術中MRI手術室が導入されているが、2006年に吉田らは“Brain Theater”と名付けられた手術支援システムを構築した。Brain TheaterはHITACHI製のopen MRIユニット(0.4 Tesla APERTO)を核とし、ナビゲーションシステム・手術顕微鏡・神経生理学的モニタリングシステムなど周辺機器が一体となって機能し、安全でかつ高度な近未来型手術室である。この術中MRI手術室に隣接してコントロールルームが設置され、MRI撮像、手術計画の立案、手術映像配信などの機能を持つ（Fig. 1）。

手術時には、術直前に撮影したMRI画像、PET画像などの融合画像をニューロナビゲーションへ登録し、これをもちいて手術計画の立案を実施。その後、ナビゲーションの誘導にしたがって、開頭、顕微鏡下手術を順次遂行し、あらかじめ設定した標的に向かって手術を進める（Fig. 2）。

必要に応じて、運動誘発電位（MEP：motor evoked potential）、体性感覚誘発電位（SEP：somatosensory evoked potential）、聴性脳幹反応（ABR：auditory brain-stem response）など神経生理学的なモニターおよび覚醒下開頭術下の言語マッピング等を施行することで、機能予後の向上を図る。手術の進行とともに、脳の変形（ブレインシフト）がみとめられるようになり、これが手術の戦略上無視できないと判断された時点で、いったん手術を中断し、術中MRIを撮像する。撮像され



Fig. 1 脳神経外科手術室“Brain Theater”。

たMRIにより、腫瘍の摘出度、合併症の有無などを評価するとともに、ニューロナビゲーションへと転送し、ナビゲーション情報の更新をおこなう。この操作によりブレインシフトの影響のないきわめて正確な術中画像をもちいて、正確に腫瘍摘出をおこなう事が可能となり、生命予後改善と機能予後の向上が見込まれている。

### 3. 悪性脳腫瘍に対する新たな治療戦略（遺伝子治療から核酸医療へ）

悪性脳腫瘍における治療予後因子の代表格である O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) は、治療成績向上のための主たる標的分子として注目されている<sup>1)5)9)</sup>。最近、Kato らは Drug delivery system (DDS) を利用して、MGMT mRNA に対する small interference RNA (siRNA) を包埋し、流体力学を応用した送達方法で悪性脳腫瘍内に投与すると、アルキル化抗がん剤の効果を相乗的に増強し、また、脳腫瘍幹細胞に対しても有効であることを報告した<sup>6)</sup>。siRNA は不安定で生体内で容易に分解される。siRNA はリポフェクションで細胞内に導入可能であるが、多くの脂質は血清下で不活化される。したがって、生体内で siRNA を導入することは困難であると考えられていた。そこで、われわれは、生体内で siRNA を効率よく導入できるリポソームとして、2009 年の Nature Review Drug Discovery に紹介されている (LipoTrust<sup>®</sup>) をもちいて siRNA を生体内で導入する手法を確立した。この LipoTrust は生体内でも効率よく siRNA を導入することができ、しかも GMP に準拠した製造が可能である。siRNA をもちいた核酸治療臨床応用は本邦でも例がなく、実現すれば国内初となり、本学で国内初に 2000 年 4 月に実施された脳腫瘍の遺伝子治療を基盤とした、次世代型の新しい核酸医療の試金石になりうる<sup>7)8)</sup>。また、流体力学をもちいた脳内組織への薬物送達方法は convection-enhanced delivery (CED) と呼ばれ、高精度の定位技術を必要とし、薬剤分布をリアルタイムにモニターすることが必要となる。本手法で、当院脳神経外科手術室“Brain Theater”にある既存の open MRI システムやニューロナビゲーションシステムと統合させ、MGMT を標的とした核酸治療に斬新なロボット技

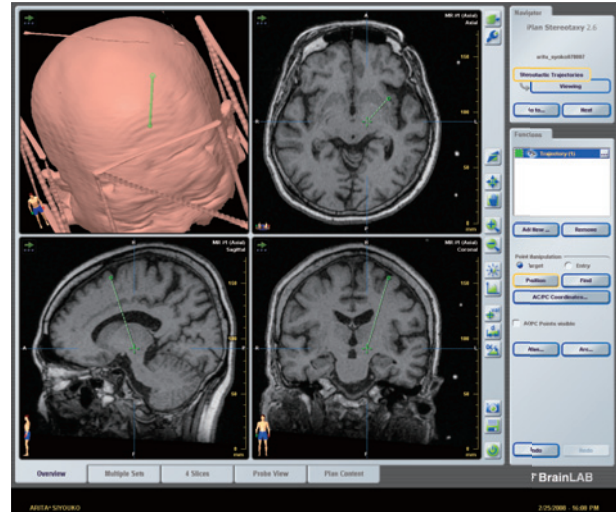


Fig. 2 ナビゲーション画面上に描出されている標的と 3 次元画像（左上）。

術を有機的に統合させた先端医療を、今までの培われた技術の上に構築して開発し、数年以内の実用化医療を目指している。また、当大学医学部附属病院には、平成 16 年に設立された「遺伝子・再生医療センター」のインフラ整備にともない、平成 17 年にはバイオマテリアル調整部門が設立され、平成 18 年にはシステム管理体制として国際標準化機構 ISO 9001 : 2000 および ISO13485 : 2003 認証を取得した。そこには、遺伝子治療ユニット、細胞治療ユニット、再生医療ユニットおよび産学連携ユニットがあり、GMP に準拠したリポソームの院内製造も可能である。平成 22 年度には、当センターは臨床研究支援センターと統合した形の、「先端医療・臨床研究支援センター」となり、先端医療でのデータマネジメントシステムも、CRC (Clinical Research Coordinator) が管理する体制も整備された。この統合により、臨床データの管理および解析能力が格段に向上し、今後の先端医療利用開発における臨床情報解析がきわめて質の高いレベルで実施されるようになった。

### 4. 術中 MRI と画像誘導脳神経外科手術装置と定位的脳神経手術装置の融合（脳神経外科ロボティクス）

名古屋大学医学部附属病院の脳神経外科手術室“Brain Theater”には国内に 11 台しかない open MRI システムとニューロナビゲーションシステムを有している。これによって、術前の MRI や functional MRI や PET 画像を統合し、リアルタイムに脳腫瘍を低侵襲的に可及的最大限度切除を可能にし、あるいは的確に薬物を目標に向かって挿入することを可能にしている。今回、更に定位的脳神経外科手術支援装置のロボティクスから開発された“Neuro Mate”が導入され、更にその精度と適応範囲が広がり、サブミリ単位での確な脳内部に目的物を導入することができるようになった。その結果、特定部位のサンプリングはもとより、的確な部位への電極挿



Fig. 3 定位的脳神経外科手術支援ロボット“Neuro Mate”。

入による機能的脳神経外科学の進歩，更には遺伝子製剤や細胞治療・再生医療用組織や細胞の挿入も正確に実施することが期待される (Fig. 3)。

## 5. 総括

医工連携による技術革新に裏打ちされ，脳神経外科領域の診断・治療の技術は，近年飛躍的な進歩を遂げている。様々な脳神経疾患に対する分子標的の発見にともなう，分子イメージングから，その標的を目掛けての分子標的治療の開発により，様々な難治性疾患に対して新たな挑戦が始まった<sup>10)</sup>。また，ナノパーティクルのリポソームをキャリアーとした遺伝子治療や細胞療法への応用はすでに臨床応用が始まっている。さらに各種治療薬の剤型変更による徐放性製剤や脳内易拡散物質の開発など，前臨床研究における各種開発は枚挙に暇がない。これらの研究が今後臨床応用にと展開され難治性脳腫瘍に新たな治療法が確立する日が来る事を切望する。

## 文献

- 1) Natsume A, Wakabayashi T, Ishii D, et al. A combination of IFN-beta and temozolomide in human glioma xenograft models; implication of p53-mediated MGMT downregulation. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61: 635-639.
- 2) Aoki T, Matsutani M, Hashimoto N. Management of glioblastoma. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1-14.
- 3) Wakabayashi T, Kayama T, Nishikawa R, et al. A multi-center phase I trial of interferon-beta and temozolomide combination therapy for high grade gliomas (INTEGRA study). *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:715-718.
- 4) Wakabayashi T, Hatano N, Kajita Y, et al. Initial and maintenance combination treatment with interferon-beta, MCNU (Ranimustine), and radiotherapy for patients with previously untreated malignant glioma. *J Neurooncol* 2000;49:57-62.
- 5) Natsume A, Ishii D, Wakabayashi T, et al. IFN-beta down-regulates the expression of DNA repair gene MGMT and sensitizes resistant glioma cells to temozolomide. *Cancer Res* 2005;65:7573-7579.
- 6) Kato T, Natsume A, Toda H, et al. Efficient delivery of liposome-mediated MGMT-siRNA reinforces the cytotoxicity of temozolomide in GBM-initiating cells. *Gene Therapy* 2010;17:1363-1371.
- 7) Yoshida J, Mizuno M, Fujii M, et al. Human gene therapy for malignant gliomas (Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma) by in vivo transduction with human interferon beta gene using cationic liposomes. *Human Gene Therapy* 2004;15:77-86.
- 8) Wakabayashi T, Natsume A, Hashizume Y, et al. A phase I clinical trial of interferon-beta gene therapy for high-grade glioma: novel findings from gene expression profiling and autopsy. *J Gene Medicine* 2008;10:329-339.
- 9) Motomura K, Natsume A, Kishida Y, et al. Benefits of Interferon- $\beta$  and Temozolomide combination therapy for newly diagnosed primary glioblastoma with the unmethylated MGMT promoter: a multicenter study. *Cancer* 2011;117:1721-1730.
- 10) Wakabayashi T, Kayama T, Nishikawa R, et al. A multi-center phase I trial of combination therapy with interferon-beta and temozolomide for high-grade gliomas (INTEGRA study): the final report. *J Neurooncol* 2011, Feb. 14 (Epub ahead of print).

**Abstract****Clinical trial updates for malignant brain tumors**

Toshihiko Wakabayashi, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, Advanced Clinical Research Center at Nagoya University Graduate School of Medicine

Gliomas account for approximately 40% of all brain tumors and are thus the most common primary tumors of the central nervous system (CNS). High-grade (WHO grades III and IV) malignant gliomas that include anaplastic astrocytoma (AA), anaplastic oligodendroglioma (AO), anaplastic oligoastrocytoma (AOA), and glioblastoma multiforme (GBM) are often resistant to treatment; especially, GBM, the most common glioma in adults, kills patients within a median time span of a year after diagnosis despite treatment with aggressive surgical resection, chemotherapy, and radiotherapy. In 2006, Temozolomide (TMZ) was certified as the treatment agent for malignant gliomas in Japan, and it is now used as the first-line therapy. However, its clinical outcomes depend on the  $O^6$ -methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) status, and MGMT modification is one of the key factors to obtain greater clinical benefits. Previously, we demonstrated that Interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) markedly enhanced chemosensitivity to TMZ in an in vitro study of human glioma cells; this finding suggested that one of the major mechanisms by which IFN- $\beta$  enhances chemosensitivity is the downregulation of MGMT transcription via  $p53$  induction. Previously, we tried clinical trial of gene therapy by means of IFN- $\beta$  gene in order to evaluate the safety, feasibility, and preliminary clinical effectiveness, and reasonable results could be obtained. As a next step, we are conducting a clinical trial study, namely, genomic therapy using with siRNA-MGMT. We hope that these new regimens will be safe and well tolerated, and may prolong survival in patients with GBM.

(Clin Neurol 2011;51:853-856)

**Key words:** Brain Tumor, Image-guided Neurosurgery, Gene-therapy, Genomic therapy, Robotics

---