

**厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書**

症候性脳放射線壊死に対する核医学的診断とペバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 東京大学医学部附属病院 脳神経外科 特任講師 武笠晃丈

研究要旨

脳腫瘍患者に対する放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死に対して抗 VEGF 抗体であるペバシズマブの投与を行い、その有効性と安全性を検証する多施設間共同研究に参加した。

A．研究目的

脳腫瘍放射線治療後に生じた症候性脳放射線壊死の治療におけるペバシズマブの臨床効果を検証する。

B．研究方法

大阪医大を中心とする多施設間共同研究体制に入り、策定されたプロトコルに乗っ取り、同意を得た患者にペバシズマブによる治療を施行し、患者のフォローアップを行う。

（倫理面への配慮）

臨床研究プロトコルは東京大学医学部附属病院の倫理委員会によって審議され承認済みである。患者には十分な説明を行い、同意を書面で得た後に研究参加していただく。

C．研究結果

平成25年度は登録を行わず、前年度に投与施行した患者の経過観察を行った。

経過観察を行った患者は、47歳男性。2011年開頭腫瘍摘出術を施行した退形成性乏突起星細胞腫の患者。術後の放射線照射と化学療法後、再発認めためガンマナイフ照射施行した。その後、症候性放射線壊死による失語・麻痺が生じたため、Methionin-PETによる判定後に本臨床試験登録し、プロトコル通りにペバシズマブ投与施行した。その後、症状と画像上の改善を認めていたが、その後、MRI上の浮腫増悪と症状の再増悪を認めた。

D．考察

投与後、症状改善するも、その後、再増悪する患者を認めた。MRIも含めた慎重な経過観察を要すると考えた。

E．結論

プロトコルを順守し、症例報告に協力していく。

F．健康危険情報

総括研究報告書参照

G．研究発表

1. 論文発表

1) Aihara K, Mukasa A, Gotoh K, Saito K, Nagae G, Tsuji S, Tatsuno K, Yamamoto S, Takayanagi S, Narita Y, Shibui S, Aburatani H, Saito N. H3F3A K27M mutations in thalamic gliomas from young adult patients. *Neuro-Oncol.* 16(1):140-6 2014.

2) Johnson BE, Mazon T, Hong C, Barnes M, Aihara K, McLean CY, Fouse SD, Yamamoto S, Ueda H, Tatsuno K, Asthana S, Jalbert LE, Nelson SJ, Bollen AW, Gustafson WC, Charron E, Weiss WA, Smirnov IV, Song JS, Olshen AB, Cha S, Zhao Y, Moore RA, Mungall AJ, Jones SJ, Hirst M, Marra MA, Saito N, Aburatani H, Mukasa A, Berger MS, Chang SM, Taylor BS, Costello JF. Mutational Analysis Reveals the Origin and Therapy-Driven Evolution of Recurrent Glioma. *Science* .343(6167):189-93, 2014.

3) Koyama-Nasu R, Haruta R, Nasu-Nishimura Y, Taniue K, Katou Y, Shirahige K, Todo T, Ino Y, Mukasa A, Saito N, Matsui M, Takahashi R, Hoshino-Okubo A, Sugano H, Manabe E, Funato K, Akiyama T. The pleiotrophin-ALK axis is required for tumorigenicity of glioblastoma stem cells. *Oncogene*. 2013 May 20. Epub

- 4) Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Mukasa A, Ida K, Sawamura Y, Sugiyama K, Saito N, Kumabe T, Terasaki M, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K. Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors. *Qual Life Res.* 2013 Oct 17. Epub
- 5) Saito K, Mukasa A, Narita Y, Tabei Y, Shinoura N, Shibui S, Saito N. Toxicity and Outcome of Radiotherapy with Concomitant and Adjuvant Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma: A Retrospective Study. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2013 Nov 20. Epub
- 6) Hanakita S, Koga T, Shin M, Takayanagi S, Mukasa A, Tago M, Igaki H, Saito N. The long-term outcomes of radiosurgery for intracranial hemangioblastomas. *Neuro Oncol.* 2013 Dec 12. Epub
- 7) Echizen K, Nakada M, Hayashi T, Sabit H, Furuta T, Nakai M, Koyama-Nasu R, Nishimura Y, Taniue K, Morishita Y, Hirano S, Terai K, Todo T, Ino Y, Mukasa A, Takayanagi S, Ohtani R, Saito N, Akiyama T. PCDH10 is required for the tumorigenicity of glioblastoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014 Jan 6. Epub
- 8) Fukushima S, Otsuka A, Suzuki T, Yanagisawa T, Mishima K, Mukasa A, Saito N, Kumabe T, Kanamori M, Tominaga T, Narita Y, Shibui S, Kato M, Shibata T, Matsutani M, Nishikawa R, Ichimura K; On behalf of the Intracranial Germ Cell Tumor Genome Analysis Consortium (iGCT Consortium). Mutually exclusive mutations of KIT and RAS are associated with KIT mRNA expression and chromosomal instability in primary intracranial pure germinomas. *Acta Neuropathol.* 2014 Jan 23. Epub

- 9) Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, Murayama S, Kumabe T, Sugiyama K, Mukasa A, Saito N, Sawamura Y, Terasaki M, Shibui S, Takahashi J, Nishikawa R, Ishida Y, Kamibeppu K. Impact of late effects on health-related quality of life in survivors of pediatric brain tumors. *Cancer Nursing. An International Journal for Cancer Care in press*

2. 学会発表

(国際学会)

- 1) Mukasa A: The Identification of Therapeutic Targets for Glioma through Genetic and Epigenetic Profiling (招待講演): The 23rd Annual Meeting of the Korean Brain Tumor Society : 2013年6月29日 : Daegu (Korea)
- 2) Mukasa A: The Epigenetic Profiling of Malignant Gliomas (招待講演) : The XV WFNS World Congress of Neurosurgery (Seoul/Korea) 2013年9月13日 : Seoul (Korea)
- 3) Mukasa A, et al: Tumor suppressive role of DACH1 in glioblastoma stem-like cell : The 4th Quadrennial Meeting of the World Federation of Neuro-Oncology (WFNO)/ the 18th Annual Society for Neuro-Oncology (SNO) Meeting 2013年11月23日 : San Francisco (USA)

(国内学会)

- 1) 武笠晃丈: 脳腫瘍ゲノム解析の新展開 (招待講演): 脳腫瘍レビュー'13: 2013年5月18日: 品川(東京都)
- 2) 武笠晃丈、齊藤邦昭、相原功輝、高柳俊作、大谷亮平、田中將太、上田 宏生、山本 尚吾、辰野 健二、永江玄太、島村徹平、成田善孝、永根基雄、西川亮、植木 敬介、宮野悟、油谷浩幸、齊藤延人: 神経膠腫の悪性化に伴うジェネティック・エピジェネティックな変化(シンポジウム): 第71回日本脳神経外科学会総会: 2013年10月17日: 横浜(神奈川県)

3)武笠晃丈、齊藤邦昭、相原光輝、Brett E. Johnson、高柳俊作、大谷亮平、田中將太、上田 宏生、山本 尚吾、辰野 健二、永江玄太、島村徹平、成田善孝、永根基雄、西川亮、植木敬介、宮野悟、Joseph F. Costello、油谷浩幸、齊藤延人. 神経膠腫の悪性化に伴うジェネティック・エピジェネティックな進化：第31回日本脳腫瘍学会：2013年12月10日：（宮崎）

H . 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし