

**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ベバシズマブの静脈内投与による治療
研究分担者 武笠晃丈 東京大学医学部附属病院脳神経外科 講師

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 抗体であるベ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ベ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、同意を得た患者にベ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った。

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いた。

C．研究結果

合計 2 名の患者を登録した。
以下にその症例の簡単な経過を示す。

一人目は、22歳男性。2004年に診断された悪性神経膠腫の患者。術後の放射線照射と化学療法後、再発認めため、2010年と2011年に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、プロトコル通りにベバシズマブ投与施行した。投与1週間後に脳出血を認めしたが、入院経過観察にて軽快退院した。

二人目は、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、プロトコル通りにベ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。

投与施行した患者は、それぞれ1年間の経過観察を行い、適宜、follow-upした患者の画像を主任研究者に送付し、浮腫、造影域体積の計測を行った。

D．考察

本臨床試験は症候性脳放射線壊死の治療として適切な治療効果が得られた。しかし、投与により脳出血を認めた患者があった。また、投与後、症状改善するも、その後、再増悪する患者を認めた。ベバシズマブ投与後は、MRIも含めた慎重な経過観察を要すると考えた。

E．結論

今後本臨床試験の結果を集計し、統計処理を行い、薬事承認に備えたい。

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Mukasa A, Takayanagi S, Saito K, Shibahara J, Tabei Y, Furuya K, Ide T, Narita Y, Nishikawa R, Ueki K, Saito N. *Cancer Sci.* 103(3):587-92, 2012.
2. Fukushima Y, Ota T, Mukasa A, Uozaki H, Kawai K, Saito N. *World Neurosurg.* 78(5):553, 2012.
3. 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. Factors influencing self- and parent-reporting health-related quality of life in children with brain tumors. *Qual Life Res.* 22(1):185-201, 2013.
4. 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.* 33(17):2236-44, 2014.
5. 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.* 23(4):1059-68, 2014.
6. 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).* 54(4):272-9, 2014.
7. 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.
8. 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.* 16(3):429-33, 2014.
9. Johnson BE, Mazor 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.
10. 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.* 444(1):13-8, 2014.
11. 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.* 127(6):911-25, 2014.
12. 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 Nurs.* 37(6):E1-E14, 2014.
13. Igaki H, Sakumi A, Mukasa A, Saito K, Kunimatsu A, Masutani Y, Hanakita S, Ino K, Haga A, Nakagawa K, Ohtomo K. Corticospinal tract-sparing intensity-modulated radiotherapy treatment planning. *Rep Pract Oncol Radiother.* 19(5):310-6, 2014.
14. Takai H, Masuda K, Sato T, Sakaguchi Y, Suzuki T, Suzuki T, Koyama-Nasu R, Nasu-Nishimura Y, Katou Y, Ogawa H, Morishita Y, Kozuka-Hata H, Oyama M, Todo T, Ino Y, Mukasa A, Saito N, Toyoshima C, Shirahige K, Akiyama T: 5-Hydroxymethylcytosine Plays a Critical Role in Glioblastomagenesis by Recruiting the CHTOP-Methylosome Complex. *Cell Rep.* 9(1):48-60, 2014.

15. Takami H, Mukasa A, Ikemura M, Shibahara J, Takahashi M, Momose T, Saito N. Findings from positron emission tomography and genetic analyses for cerebellar liponeurocytoma. *Brain Tumor Pathol.* 2014 Dec 20. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

(国際学会)

1. Mukasa A, et al: Genetic and Molecular Profiling of Malignant Gliomas. 9th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology: 2012年4月22日:台北(台湾)
2. Mukasa A, et al: Homozygously deleted gene DACH1 regulates tumor-initiating activity of glioma cells. 19th International Brain Tumor Research and Therapy Conference: 2012年6月22日: Niagara Falls (Canada)
3. 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)
4. 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)
5. 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)
6. Akitake Mukasa, Koki Aihara, Kengo Gotoh, Kuniaki Saito, Genta Nagae, Shingo Tsuji, Kenji Tatuno, Shogo Yamamoto, Shunsaku Takayanagi, Yoshitaka Narita, Soichiro Shibui, Hiroyuki Aburatani, Nobuhito Saito : *H3F3A* K27M Mutations in Thalamic Gliomas from Young Adult Patients (poster) : American Association for Cancer Research(AACR) Annual Meeting 2014 : 2014年4月7日 (5-9) : San Diego Convention Center, San Diego (USA)

7. Akitake Mukasa, Koki Aihara, Kengo Gotoh, Kuniaki Saito, Genta Nagae, Shingo Tsuji, Kenji Tatuno, Shogo Yamamoto, Shunsaku Takayanagi, Yoshitaka Narita, Soichiro Shibui, Hiroyuki Aburatani, Nobuhito Saito : Frequent *H3F3A* K27M Mutations in Thalamic Gliomas from Young Adult Patients (oral) : 20th International Conference on Brain Tumor Research and Therapy : 2014年7月21日(20-23) : Ritz-Carlton Lake Tahoe Truckee (USA)

(国内学会)

1. 武笠晃丈、高柳俊作、齊藤邦昭、相原光輝、大谷亮平、柴原純二、成田善孝、西川亮、植木敬介、齊藤延人:組織型、悪性度、随伴する遺伝子異常により異なる悪性神経膠腫におけるIDH変異の意義:第71回日本癌学会学術総会:2012年9月19日:ロイトン札幌(北海道)
2. 武笠晃丈:がんゲノムプロジェクト進行とともに急拡大する脳腫瘍の遺伝子異常の新知見とその臨床的意義:第18回多摩脳腫瘍研究会:2012年10月6日:三鷹産業プラザ(東京都)
3. 武笠晃丈、齊藤邦昭、高柳俊作、相原光輝、大谷亮平、田部井勇助、成田善孝、西川亮、植木敬介、油谷浩幸、齊藤延人:Low grade gliomaの分子診断と治療への応用:第70回日本脳神経外科学会総会:2012年10月17日:大阪国際会議場(大阪府)
4. 武笠晃丈、齊藤邦昭、高柳俊作、相原光輝、大谷亮平、田部井勇助、成田善孝、西川亮、植木敬介、油谷浩幸、齊藤延人:Low grade gliomaの分子診断と治療への応用:第30回日本脳腫瘍学会:2012年11月26日:グランドプリンスホテル広島(広島県)
5. 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)
6. 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)

7. 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）
8. 武笠晃丈：成人視床グリオーマにおけるヒストン遺伝子*H3F3A* K27M変異（口演）武笠晃丈：第46回 ニューロ・オンコロジーの会：2014年1月25日：新宿区 東京女子医科大学・早稲田大学連携先端生命医科学研究教育施設（TWIns）（新宿区・東京）
9. 武笠晃丈：悪性脳腫瘍診療における画像技術の臨床応用（特別講演）：第13回TNR倶楽部：2014年3月15日：アルカディア市ヶ谷（東京）
10. 武笠晃丈：ゲノム解析により明らかとなる神経膠腫の多様性と、その治療・悪性化にかかわる問題点（特別講演）：第9回脳腫瘍の基礎シンポジウム：2014年4月26日：大手町サンケイプラザ（千代田区・東京）
11. 武笠晃丈、相原功輝、後藤健吾、柴原純二、齊藤邦昭、永江玄太、成田善孝、洪井 壮一郎、油谷浩幸、齊藤延人：成人視床グリオーマにおけるヒストン遺伝子*H3F3A* K27M 変異（口演）：第32回日本脳腫瘍病理学会：2014年5月23日(23-24)：あわぎんホール(徳島)
12. 武笠晃丈：化学療法がもたらすがんゲノム不安定性の加速（シンポジウム・指定演者）：第18回日本がん分子標的治療学会：2014年6月26日(26-7)：仙台（宮城県）
13. 武笠晃丈：グリオーマゲノム解析がもたらす治療戦略構築へのヒント（招待講演）：第19回 北海道脳腫瘍治療研究会：2014年7月5日：札幌 アステイ45（北海道）
14. 武笠晃丈：Clonal evolution of glioma induced by anti-cancer therapy（グリオーマにおける治療誘導性のクローン進化）（コアシンポジウム・指定演者）：第73回日本癌学会：2014年9月25日（25-7）：パシフィコ横浜（神奈川県）

15. 武笠晃丈、相原功輝、齊藤邦昭、Brett E. Johnson、Tali Mazor、高柳俊作、大谷亮平、田中將太、柳澤俊介、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：化学療法剤による神経膠腫ゲノム不安定性の加速の可能性（シンポジウム）：第73回日本脳神経外科学会2014年10月9日（9-11）：グランドプリンスホテル新高輪（東京）
16. 武笠晃丈：グリオーマの腫瘍内多様性に及ぼす抗がん治療の影響（シンポジウム・指定演者）：第87回日本生化学大会：2014年10月17日（15-8）：京都国際会館（京都）
17. 武笠晃丈：グリオーマの発生・進展にかかわるエピゲノム異常（シンポジウム・指定演者）：第37回日本分子生物学会 2014年11月27日(25-7)：パシフィコ横浜（神奈川県）
18. 武笠晃丈、齊藤邦昭、相原功輝、永江玄太、Brett E. Johnson、高柳俊作、大谷亮平、田中將太、柳澤俊介、上田宏生、山本尚吾、辰野健二、Joseph F. Costello、西川亮、永根基雄、成田善孝、植木敬介、油谷浩幸、齊藤延人：神経膠腫悪性転化症例のオミクス解析から考える個別化治療戦略（ポスター）第32回日本脳腫瘍学会学術集会2014.11.30（11.30-12.2）：千葉 浦安 シェラトン・グランデ・トーキョーベイ・ホテル（浦安・千葉）
19. 武笠晃丈：がんゲノム進化、進展と治療に伴う変化の視点から（招待講演）：日経バイオテク/日経バイオテク ONLINE プロフェッショナルセミナー 創薬におけるゲノム情報の活用法：2014年12月10日：UDX ギャラリーネクスT(秋葉原・東京)

G. 知的所得権の取得状況

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