

研究課題名：悪性神経膠腫に対する Temozolomide の治療効果を増強した標準治療確立に関する研究
課題番号：H23-がん臨床一般-013

研究代表者：国立がん研究センター中央病院脳脊髄腫瘍科 科長 渋井 壮一郎

1. 本年度の研究成果

膠芽腫に対する標準治療である Temozolomide (TMZ) 併用化学放射線療法の治療効果を増強する目的で、Interferon- β (IFN- β) を併用する化学放射線療法を評価する臨床試験を Japan Clinical Oncology Group (JCOG) 脳腫瘍グループとして実施した。IFN- β は p53 を介して TMZ の作用抑制機構である O6-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT) の遺伝子発現を抑制する作用が知られており、ヌードマウス皮下移植腫瘍に対して TMZ との併用により相乗効果を示した。既に、国内での安全性試験が行われており、JCOG 脳腫瘍グループとしては、放射線治療 (RT) + TMZ を標準治療とする第 III 相比較試験の試験治療候補として RT + TMZ + IFN- β がもっとも有望と考え、ランダム化第 II 相試験を計画した。対象は 20 歳以上 75 歳以下の膠芽腫患者とし、試験治療は初期治療として、膠芽腫に対する手術後、放射線治療開始とともに TMZ 75mg/m²/day の服用を開始、同時に週 3 回 IFN- β 300 万単位の静脈内投与を行う。放射線治療 (60Gy 局所照射) 終了後、28 日間の休薬期間を設け、その後 28 日ごとに、IFN- β の 1 回静脈内投与および 5 日間の TMZ 投与を繰り返す。Primary endpoint は全生存期間、secondary endpoints は無増悪生存期間、奏効割合、完全奏効割合、有害事象発生割合とし、標準治療である RT + TMZ を対照群とするスクリーニングデザインのランダム化第 II 相試験とした。目標症例数は計 120 例とし、JCOG0911 として 2010 年 4 月より登録を開始し、2012 年 1 月に 122 例の症例登録を終了した。現在 2 年間の経過観察期間に入っているが、この試験の結果、RT + TMZ + IFN- β が有望であることが確認された場合、同じく両者を比較するランダム化第 III 相試験を行う予定である。なお、2013 年 9 月のモニタリングレポートでは、TMZ 使用に伴う grade 4 のリンパ球減少が両群ともに 10%前後に見られたが、治療関連死は認められず、両群あわせての生存期間中央値は 20.4 ヶ月と良好であった。

また付随研究として、MGMT と治療効果の関係、10q, 1p, 19q 染色体欠失、TP53、CDK2N 遺伝子異常、EGFR 過剰増幅や PTEN 異常などの予後因子を評価するとともに、mRNA, microRNA 発現の網羅的解析、SNP-Microarray による全染色体の網羅的解析を行うためのプロトコルを作成し、手術検体の回収を行っている。

2. 前年度までの研究成果

本研究の前身であるがん臨床研究 (H20-がん臨床一般-019) において、本試験のプロトコルを作成し、2010 年 3 月に JCOG プロトコル審査委員会の承認を得て、症例登録を行った。

3. 研究成果の意義及び今後の発展性

発生頻度が低く、標準治療が確立していなかった膠芽腫に対し、EORTC/NCIC からの報告以来、RT + TMZ が世界標準と考えられるようになったが、TMZ を用いても膠芽腫の生存期間中央値は 14.6 ヶ月に過ぎな

い。本試験の結果より有効な治療法が開発されることは、国民にとって極めて有益と考える。

さらに、付随研究として実施される膠芽腫に対する予後因子、効果予測因子となりうる既知・未知バイオマーカーの探索的検討は、膠芽腫をはじめとする悪性神経膠腫の本態解明および治療成績の向上に貢献するものと期待される。

4. 倫理面への配慮

本研究はヘルシンキ宣言（日本医師会：<http://www.med.or.jp/>）および臨床研究に関する倫理指針（厚生労働省告示第255号：<http://www.mhlw.go.jp/topics/2003/07/tp0730-2.html>）を遵守して実施する。治療の実施に先立ち、医療機関の治験審査委員会（IRB）は、治験実施計画書、症例報告書、同意文書およびその他の説明文の記載内容、治験担当医の適格性、治験実施の適否およびその他審議の必要があると認める事項について審査する。症例報告書、治験実施に使われる原資料の閲覧、治験参加同意書の取り扱いにあたって、被験者のプライバシー保護に十分配慮する。

5. 発表論文

- ① Shibui S, Beppu T, Nishikawa R, Muragaki Y, Kuratsu J, Kumabe T, Kayama T, Nagane M, Wakabayashi T, Sumi M: Randomized trial of chemoradiotherapy and adjuvant chemotherapy with nimustine (ACNU) versus nimustine plus procarbazine for newly diagnosed anaplastic astrocytoma and glioblastoma (JCOG0305). *Cancer Chemother Pharmacol* 71: 511-521, 2013
- ② Okita Y, Shibui S: Pathological findings and prognostic factors in recurrent glioblastomas. *Brain Tumor Pathol* 29:192-200, 2012
- ③ Ohno Y, Shibui S: Histopathological malignant progression of grade II and III gliomas correlated with *IDH1/2* mutation status. *Brain Tumor Pathol* 29: 183-192, 2012
- ④ Suzuki T, Nishikawa R: Cadherin 13 overexpression as an important factor related to the absence of tumor fluorescence in 5-aminolevulinic acid-guided resection of glioma. *J Neurosurg* 119:1331-9, 2013
- ⑤ Sato A, Shibui S, Kayama T: Pivotal role for ROS activation of p38 MAPK in the control of differentiation and tumor-initiating capacity of glioma-initiating cells. *Stem Cell Res* 12:119-131, 2013
- ⑥ Sato A, Shibui S, Kayama T: Glioma-initiating cell elimination by metformin activation of FOXO3 via AMPK. *Stem Cells Transl Med* 1:811-24, 2012
- ⑦ Uzuka T, Kumabe T, Beppu T, Kayama T: Treatment outcomes in glioblastoma patients aged 76 years or older: a multicenter retrospective cohort study. *J Neurooncol* 2013 Oct 31 [Epub ahead of print]
- ⑧ Kumabe T, Kayama T: Treatment results of glioblastoma during the last 30 years in a single institute. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 53:786-96, 2013

- ⑨Hide T, Kuratsu J: New treatment strategies to eradicate cancer stem cells and niches in glioblastoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 53:764-72, 2013
- ⑩ Kagawa K, Sugiyama K: Electrographic-histopathologic correlations implying epileptogenicity of dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 53:676-87, 2013
- ⑪ Nagane M: Predictive significance of mean apparent diffusion coefficient value for responsiveness of temozolomide-refractory malignant glioma to bevacizumab: preliminary report. *Int J Clin Oncol* 2013 (in press)
- ⑫ Nagane M, Nishikawa R, Sugiyama K, Kuratsu J, Muragaki Y: Phase II study of single-agent bevacizumab in Japanese patients with recurrent malignant glioma. *Jpn J Clin Oncol* 42:887-95, 2012
- ⑬ Bonavia R, Nagane M: EGFRvIII promotes glioma angiogenesis and growth through the NF- κ B, interleukin-8 pathway. *Oncogene* 31:4054-66, 2012
- ⑭ Kin H, Muragaki Y: Language areas involving the inferior temporal cortex on intraoperative mapping in a bilingual patient with glioblastoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 53:256-8, 2013
- ⑮ Konishi Y, Muragaki Y: Patterns of intracranial glioblastoma recurrence after aggressive surgical resection and adjuvant management: retrospective analysis of 43 cases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 52:577-86, 2012
- ⑯ Natsume A, Wakabayashi T: Chromatin regulator PRC2 is a key regulator of epigenetic plasticity in glioblastoma. *Cancer Res* 73:4559-70, 2013
- ⑰ Motomura K, Nishikawa R, Wakabayashi T: Immunohistochemical analysis-based proteomic subclassification of newly diagnosed glioblastomas. *Cancer Sci* 103:1871-9, 2012
- ⑱ Kishida Y, Wakabayashi T: Correlation between quantified promoter methylation and enzymatic activity of O6-methylguanine-DNA methyltransferase in glioblastomas. *Tumour Biol* 33:373-81, 2012

6. 研究組織

①研究者名	②分 担 す る 研 究 項 目	③所属研究機関及び現在の専門 (研究実施場所)	④所属研究 機関にお ける職名
渋井壮一郎	悪性神経膠腫に対する Temozolomide の治療効果を増強した標準治療確立 に関する研究の統括	国立がん研究センター中央病院脳脊髄腫瘍科 (同上)	科長
嘉山 孝正	悪性神経膠腫に対する Temozolomide の治療効果を増強した標準治療確立 に関する研究	山形大学脳神経外科 (同上)	教授
隈部 俊宏	同上	北里大学脳神経外科 (同上)	教授
倉津 純一	同上	熊本大学脳神経外科 (同上)	教授
杉山 一彦	同上	広島大学病院がん化学療法科 (同上)	教授
永根 基雄	同上	杏林大学脳神経外科 (同上)	教授
西川 亮	同上	埼玉医科大学国際医療センター脳・脊髄腫瘍 科 (同上)	教授
別府 高明	同上	岩手医科大学脳神経外科 (同上)	准教授
村垣 善浩	同上	東京女子医科大学先端生命医科研究所 先端工学外科学分野 (同上)	教授
若林 俊彦	同上	名古屋大学脳神経外科 (同上)	教授
角 美奈子	同上	国立がん研究センター中央病院放射線治療科 (同上)	医長
米盛 勸	同上	国立がん研究センター中央病院乳腺科・腫瘍 内科 (同上)	医員