

**Concomitant administration of radiation with eribulin
mesylate confers survival benefit for mice harboring
intracerebral glioblastoma xenografts**

(膠芽腫マウス脳腫瘍モデルに対するエリブリンと放
射線併用療法の有用性の検討)

2 0 1 7

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科

三木 俊一郎

I. 概要

目的：膠芽腫 Glioblastoma (GBM)は原発性脳腫瘍の中でも最も生命予後が悪い疾患である。GBM は、組織学的に壊死、核異型、分裂像、微小血管増生像を特徴とする浸形成の著しい腫瘍であり、開頭腫瘍摘出術に続く多くの集学的治療が検討されてきたものの 60Gy の拡大局所放射線治療とアルキル化剤である temozolomide (TMZ)が生存の延長を認めた唯一の治療である。しかし開頭腫瘍摘出術+TMZ+術後放射線を併用しても生存中央値は 14 months、2-year survival rate は約 27 %であり新規治療が求められている。

GBM の約 60~80 % にテロメア逆転写酵素 Telomere reverse transcriptase (TERT)のプロモーター領域の変異を認め、発現の亢進に関わる。この変異は単一の遺伝子変異としては GBM の中で最も高頻度である。近年、TERT には細胞分裂の際に短くなるテロメアの維持に働き腫瘍細胞の不死化に大きな役割を果たすテロメラゼ活性の他にも RNA-dependent RNA polymerase (RdRP)活性があることが報告された。また RdRP 活性は腫瘍細胞の幹細胞性の維持、細胞周期に関わることを報告され、大規模スクリーニングから RdRP 活性の特異的阻害剤として既存の抗がん剤であるエリブリンが同定された。これらの報告から我々はエリブリンが脳腫瘍の増殖を抑制することを in vitro、in vivo で検討し報告中である。

エリブリンは非タキサン系の微小管阻害薬として進行乳がんや悪性軟部肉腫に適応を持つ抗がん剤である。微小管阻害薬などの M 期に細胞周期を停止する薬剤は放射線をはじめとした DNA 障害性治療の効果を増加させることが知られているため、我々は更にエリブリンと放射線の併用療法の有用性について検討した。

対象と方法：GBM 細胞株として U87MG, U251MG, U118MG, LN229 と患者由来細胞株 SJ28 を使用した。In vitro では western blotting, flowcytometry、clonogenic assay、in vivo ではマウス皮下腫瘍モデル、マウス脳腫瘍モデルを作成し併用療法の有用性を検討した。

結果：In vitro で私はエリブリンと放射線療法の併用が効率的な DNA 障害を誘導し、clonogenic assay ではエリブリンと放射線併用下では放射線単独と比較し有意にコロニー形成を抑制する事を示した。In vivo において併用療法は各単独療法と比較して有意にマウス脳腫瘍モデルの生存を延長した($p<0.0001$)。また併用療法後のエリブリンの継続は腫瘍の増殖を更に抑制し、放射線照射にエリブリンを併用することで腫瘍内の異常血管が減少することを示した。

考察：Clonogenic assay の結果からエリブリンの放射線増感作用が in vitro で示された。この結果はエリブリンによる M 期細胞周期停止の作用が寄与し放射線の殺細胞効果を増加させる可能性が考えられた。in vivo における併用療法

後のマウス脳腫瘍モデルの生存の延長もこれを支持すると考えられた。また腫瘍内異常血管による還流障害がもたらす低酸素領域は放射線抵抗性に関与することから、併用による効果のもう一つの機序としてエリブリンの **vascular remodeling** 効果が寄与している可能性がある。併用による殺細胞効果の増加が、その後のエリブリン継続による再発抑制をエリブリン単独治療と比較してより効率的にした可能性があるもののエリブリン継続による生存延長のメカニズムに関しては更なる検討が必要であると考ええる。

結語：エリブリンと放射線の併用とエリブリンの維持投与は **GBM** に対して有用な治療方針である可能性があると考えられた。