

31. MMR 欠損-TMZ 抵抗性 神経膠腫細胞に対する PARP 阻害剤併用治療に よる TMZ 抵抗性の克服

¹⁾ 脳神経外科, ²⁾ 腫瘍センター,
³⁾ マサチューセッツ総合病院 脳神経外科
樋口美未^{1,3)}, 金 彪¹⁾, 植木敬介^{1,2)}, 脇本浩明³⁾,
Daniel P Cahill³⁾

【背景】 mismatch repair (MMR) 遺伝子 MSH6 の変異が再発神経膠腫の約 25% に認められ, 悪性神経膠腫の標準治療薬である Temozolomide (TMZ) 治療歴と強い相関が認められるとともに獲得性の TMZ 抵抗性の要因となっている. TMZ によって付加されるアルキル基の 70-80% は N3 メチルアデニンや N7 グアニンであり, base excision repair (BER) にて迅速に修復されている. これらの DNA 損傷の認識や BER の開始に PARP (ポリ ADP-リボースポリメラーゼ) が重要な役割を果たしていることから, PARP 阻害剤は, TMZ との併用治療効果が研究されており, その併用効果のメカニズムとして BER 抑制が想定されている. MMR 遺伝子欠損による TMZ 抵抗性悪性神経膠腫細胞株を使用して PARP 阻害剤の併用により TMZ の抵抗性を克服できるかどうか, さらにその併用効果が BER の抑制によるものかどうかを研究した.

【方法】 MSH6 ノックダウン TMZ 抵抗性神経膠腫細胞株を使用して, TMZ 単剤, veliparib もしくは olaparib 単剤, 併用治療の効果を評価した. さらにマウスにおける皮下腫瘍, 脳腫瘍モデルにおいて, この併用治療の効果を評価した. また他の BER シグナルにかかわる分子に対して, 薬剤やたんぱく発現抑制を行い, PARP 阻害剤の効果と比較した.

【結果】 MSH6 ノックダウン前の TMZ 感受性細胞において PARP 阻害剤による TMZ 感受性の促進作用はみられなかった一方で, MSH6 ノックダウン細胞株では TMZ に対する感受性が回復した. マウスでの皮下腫瘍, 脳腫瘍モデルにおいても, TMZ 単剤に比較して, 併用治療は腫瘍の増殖を有意に抑制した. 他の方法での BER 抑制では TMZ 抵抗性に変化はなく, PARP 阻害剤の結果を再現できなかった.

【結論】 PARP 阻害剤は, MMR 欠損による獲得性の TMZ 抵抗性を克服する. TMZ と PARP 阻害剤の併用治療は, MMR 欠損による TMZ 抵抗性の再発腫瘍をターゲットとした新たな治療戦略となりうる. しかし, PARP 阻害剤によるこの効果は, BER の抑制によるものではない可能性が示唆され, 併用効果の機序については, 今後の研究課題である.

32. 多系統萎縮症と類似した 臨床徴候を示したアレキ サンダー病の一例

内科学 (神経)

渡邊悠児, 塚原由佳, 岩崎晶夫, 藤田裕明,
平田幸一

【目的】多系統萎縮症と類似した臨床徴候を示したアレキサンダー病の一例を経験したため, その経過を報告する.

【臨床経過】本症例は 58 歳女性であり, 2 年間で進行するふらつきを主訴に来院した. 注視方向性眼振, 失調性構音障害, 四肢・体感失調, 両側 babinski 徴候陽性, 両上肢筋強剛, 排尿障害を認め多系統萎縮症 (probable MSA) の診断基準を満たした (Gilman S et al, Neurology. 2008) 追加検査で脳幹・脊髄萎縮を認め GFAP 遺伝子変異 p.R276L (c.827G>T) が明らかとなり 2 型 AxD の診断に至った.

【考察】MSA の臨床特徴と類似した, 成人発症 AxD の症例を経験した. 成人型 AxD の症候は MSA や進行性球麻痺と類似しており, 初期診断が他疾患とされていることがある (Ahmad O et al, Pract Neurol.2015). 本例で同定された GFAP 遺伝子変異 p.R276L (c.827G>T) は滑川らの既知報告例と一致していた (Namekawa et al, BMC Neurol.2010). AxD を発症するかどうか, 発症した際の重症度は GFAP 以外の遺伝子や, 環境要因などの関与が指摘されているが, 成人発症, 痙性, 失調, 偽性球麻痺を呈している点が一致していた. 本例においては脳ドパミントランスポーターシンチグラフィにおける集積低下を認めたが, 同様の報告はみられなかった. 脳幹萎縮に伴い, 黒質線条体ドパミントランスポーターが低下しているものと考えられた.

【結論】成人型 AxD は時に他疾患との鑑別が重要であり, MRI 所見における特徴的所見や, GFAP 遺伝子変異の同定が診断に有用である.