

Title	悪性神経腫瘍における、血管新生阻害薬bevacizumabの抗腫瘍、耐性メカニズムの解明
Sub Title	Elucidation of anti-tumor and resistance mechanism of angiogenesis inhibitor bevacizumab in malignant glioma
Author	江崎, 雄仁(Ezaki, Taketo)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2018
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2017.)
JaLC DOI	
Abstract	初回手術標本(Bev前)とBEV後再発腫瘍6症例のGBMペア標本とneoadjuvant Bevで切除された9症例のGBM標本とを、微小血管密度(MVD), MIB1-index, 血管内皮増殖因子(VEGF)およびその受容体, 低酸素マーカー(HIF-1α, CA-9)およびネスチンについて免疫組織学的に比較したところ, ほとんどのBev後再発腫瘍では, 血管密度は依然として低く保たれているが, 腫瘍組織の低酸素状態はparadoxicalに再燃していることを見いだした。(Oncotarget.2017) また, 免疫組織学的にPD-1/PD-L1, CD3, CD8, Foxp3, CD163, and CD11bの発現レベルを解析した。PD-1/PD-L1発現は抑制され, CD3, CD8陽性Tリンパ球が増加し, Tregs, TAMs, およびMDSCsの浸潤は, Bev療法後に切除された腫瘍において阻害された。さらに, 免疫抑制細胞の腫瘍内浸潤および免疫チェックポイント分子の発現は, 低酸素状態の難治性腫瘍において, Bevでの治療中に抑制されたままであった。抗PD-1/PD-L1抗体とBevとの併用は, 相乗的抗腫瘍効果を誘導することが知られていた。本研究は, GBMを含む様々な悪性腫瘍に対して, 効果的併用療法に繋がることを示唆するものである。(論文投稿準備中) 今後は血管新生関連因子について免疫染色法で網羅的な解析をし, VEGF pathwayを阻害することによる他のpathwayへの影響を検討する。また, 包括的・定量的解析として凍結標本の遺伝子発現プロファイル分析やホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いた癌関連遺伝子の変異解析も行う。さらに, H29年2月に開始された臨床試験(慶應承認番号: 20160036。慶應・慈恵医大・香川大学共同多施設臨床試験)の付随研究として, 治療効果を予測する画像所見, また切除標本の分析による治療効果を予測する分子マーカー, 抗腫瘍・耐性メカニズムの解明, 効果的併用療法の探索を行う。 The 6 initial and recurrent tumor pairs after bevacizumab (Bev) treatment were compared with GBMs from 9 patients resected under neoadjuvant Bev treatment with regard to histological characteristics ; MVD ; MIB-1 index ; and expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors, hypoxia markers (hypoxia-inducible factor 1 alpha, carbonic anhydrase 9), and nestin as a marker of glioma stem-like cells. In recurrent tumors post-Bev treatment, while the MVD remained low compared with the paired initial tumors (pre-Bev tumors), the expression of hypoxic markers were increased and were even higher in expression compared with the paired pre-Bev tumors in three of the six cases. (Oncotarget. 2017) The expression levels of anti-programmed cell death-1/programmed cell death ligand-1 (PD-1/PD-L1), CD3, CD8, Foxp3, CD163, and CD11b were analyzed by immunohistochemistry. Expressions of PD-1/PD-L1 were suppressed, and, populations of CD3, CD8 positive T lymphocytes were increased, and infiltration of regulatory T cells (Treg), tumor-associated macrophage (TAM), and myeloid-derived suppressor cell (MDSC) were inhibited in the tumors resected following Bev therapy. This study will be useful to determine the optimal schedule of combined immunotherapy with concomitant or subsequent anti-VEGF therapy, which will provide a great success for various malignant tumors including glioblastoma. (Preparing to submit a paper) This year, we investigate comprehensive analysis for angiogenesis related factors and examine the influence on other pathways by inhibiting VEGF pathway. In addition, as a comprehensive and quantitative analysis, gene expression profile analysis of frozen specimens and mutation analysis of cancer-related genes using formalin-fixed paraffin-embedded specimens are also conducted. In addition, a clinical trial started in February 2009 (Keio approval number : 20160036. Keio University, Jikei University, Kagawa University joint multi facility clinical trial), we will conduct image findings predicting the therapeutic effect, molecular markers predicting the therapeutic effect by analyzing resected specimens, elucidating the anti-tumor and resistance mechanism and searching for effective combination therapy.
Notes	
Genre	Research Paper

URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2017000002-20170364
-----	---

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	大学病院薬剤部門	職名	技術員	補助額	540	千円
	氏名	江崎 雄仁	氏名（英語）	TAKETO EZAKI			
研究課題（日本語）							
悪性神経腫瘍における、血管新生阻害薬 bevacizumab の抗腫瘍、耐性メカニズムの解明							
研究課題（英訳）							
Elucidation of anti-tumor and resistance mechanism of angiogenesis inhibitor bevacizumab in malignant glioma							
研究組織							
氏 名 Name		所属・学科・職名 Affiliation, department, and position					
江崎 雄仁（TAKETO EZAKI）		慶應義塾大学病院薬剤部・薬剤師					
佐々木 光（HIKARU SASAKI）		慶應義塾大学医学部・脳神経外科学教室・講師					
1. 研究成果実績の概要							
初回手術標本(Bev 前)と BEV 後再発腫瘍 6 症例の GBM ペア標本と neoadjuvant Bev で切除された 9 症例の GBM 標本とを、微小血管密度(MVD), MIB1-index,血管内皮増殖因子(VEGF)およびその受容体、低酸素マーカー(HIF-1α、CA-9)およびネスチンについて免疫組織学的に比較したところ、ほとんどの Bev 後再発腫瘍では、血管密度は依然として低く保たれているが、腫瘍組織の低酸素状態は paradoxical に再燃していることを見いだした。(Oncotarget.2017) また、免疫組織学的に PD-1 / PD-L1, CD3, CD 8, Foxp3, CD163, and CD11b の発現レベルを解析した。PD-1 / PD-L1 発現は抑制され、CD3, CD8 陽性 T リンパ球が増加し、Tregs, TAMs, および MDSCs の浸潤は、Bev 療法後に切除された腫瘍において阻害された。さらに、免疫抑制細胞の腫瘍内浸潤および免疫チェックポイント分子の発現は、低酸素状態の難治性腫瘍において、Bev での治療中に抑制されたままであった。抗 PD-1 / PD-L1 抗体と Bev との併用は、相乗的抗腫瘍効果を誘導することが知られていた。本研究は、GBM を含む様々な悪性腫瘍に対して、効果的併用療法に繋がることを示唆するものである。(論文投稿準備中) 今後は血管新生関連因子について免疫染色法で網羅的な解析をし、VEGF pathway を阻害することによる他の pathway への影響を検討する。また、包括的・定量的解析として凍結標本の遺伝子発現プロファイル分析やホルマリン固定 パラフィン包埋標本を用いた癌関連遺伝子の変異解析も行う。さらに、H29 年 2 月に開始された臨床試験〈悪性神経腫瘍に対するベバシズマブ・テモゾロミド術前化学療法・探索的Ⅱ相臨床試験〉(慶應承認番号:20160036。慶應・慈恵医大・香川大学共同多施設臨床試験)の付随研究として、治療効果を予測する画像所見、また切除標本の分析による治療効果を予測する分子マーカー、抗腫瘍・耐性メカニズムの解明、効果的併用療法の探索を行う。							
2. 研究成果実績の概要（英訳）							
The 6 initial and recurrent tumor pairs after bevacizumab (Bev) treatment were compared with GBMs from 9 patients resected under neoadjuvant Bev treatment with regard to histological characteristics; MVD; MIB-1 index; and expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors, hypoxia markers (hypoxia-inducible factor 1 alpha, carbonic anhydrase 9), and nestin as a marker of glioma stem-like cells. In recurrent tumors post-Bev treatment, while the MVD remained low compared with the paired initial tumors (pre-Bev tumors), the expression of hypoxic markers were increased and were even higher in expression compared with the paired pre-Bev tumors in three of the six cases. (Oncotarget.2017) The expression levels of anti-programmed cell death-1/programmed cell death ligand-1 (PD-1/PD-L1), CD3, CD8, Foxp3, CD163, and CD11b were analyzed by immunohistochemistry. Expressions of PD-1/PD-L1 were suppressed, and, populations of CD3, CD8 positive T lymphocytes were increased, and infiltration of regulatory T cells (Treg), tumor-associated macrophage (TAM), and myeloid-derived suppressor cell (MDSC) were inhibited in the tumors resected following Bev therapy. This study will be useful to determine the optimal schedule of combined immunotherapy with concomitant or subsequent anti-VEGF therapy, which will provide a great success for various malignant tumors including glioblastoma.(Preparing to submit a paper) This year, we investigate comprehensive analysis for angiogenesis related factors and examine the influence on other pathways by inhibiting VEGF pathway. In addition, as a comprehensive and quantitative analysis, gene expression profile analysis of frozen specimens and mutation analysis of cancer-related genes using formalin-fixed paraffin-embedded specimens are also conducted. In addition, a clinical trial started in February 2009 <Bevacizumab・temozolomide neoadjuvant chemotherapy : exploratory phase II clinical trial on malignant glioma> (Keio approval number: 20160036. Keio University, Jikei University, Kagawa University joint multi facility clinical trial), we will conduct image findings predicting the therapeutic effect, molecular markers predicting the therapeutic effect by analyzing resected specimens, elucidating the anti-tumor and resistance mechanism and searching for effective combination therapy.							
3. 本研究課題に関する発表							
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)				