

# 入江暢幸 論文内容の要旨

主 論 文

## **Protocol of radiotherapy for glioblastoma according to the expression of HIF-1**

Glioblastoma に対する定位放射線治療を用いた高線量照射  
—HIF-1 発現度による照射プロトコール—

入江 暢幸 松尾 孝之 永田 泉

Brain Tumor Pathol. 2004;21(1):1-6.

長崎大学大学院医学研究科外科系 専攻

(指導教授：永田泉教授)

### 緒 言

悪性腫瘍は腫瘍内が低酸素に陥っており、そのことが放射線や化学療法の治療抵抗性と関係していることが従来から指摘されている。腫瘍内の低酸素を証明する方法は様々行われてきたが、近年、転写因子である Hypoxia Inducible Factor-1 (HIF-1) は組織内が低酸素に陥ると速やかに発現し、低酸素センサーの役割があることで注目されている。今回我々は Glioblastoma (GBM) における HIF-1 の発現を調べ、予後あるいは放射線治療抵抗性との関係を検討した。

### 対象と方法

当施設で 1988-2002 年の間に手術を行い病理診断のついた GBM60 例を対象とした。パラフィン包埋標本を用いて ABC 法による免疫染色を行い HIF-1 の発現を検討した。免疫染色の評価方法は陽性細胞の割合と染色程度をそれぞれ点数化し 0-7 point に分けた。さらに

0-7point を陰性、弱陽性、中等度陽性、強陽性の 4 つに分類した

## 結 果

HIF-1 の発現は全例で陽性であった。弱陽性が 8 例、中等度陽性が 20 例、強陽性が 32 例であった。術後に局所照射のみを行った群に対する progression free survival (PFS) では HIF-1 の発現度によって統計学的有意差がみられ、HIF-1 の発現は局所照射に対する放射線治療抵抗性の指標であると考えられた。また HIF-1 が強陽性であった症例で、局所照射のみの群に比べ、STI を加えた群では統計学的有意差を持って PFS を延長させることができた。同様に局所照射のみを行った群に対する overall survival (OAS) も HIF-1 の発現度によって統計学的有意差が見られた。PFS に関与する因子は単変量解析では「HIF 発現度」、「手術摘出度」、「STI の有無」で統計学的有意差が見られ、多変量解析では「HIF-1 発現度」、「手術摘出度」で有意差が見られた。OAS に関与する因子は単変量解析、多変量解析ともに (HIF 発現度)、「手術摘出度」、「STI の有無」で統計学的有意差が見られた。

## 考 察

現在、HIF-1 の役割としては以下のようなことが言われている。すなわち、1) 転写活性は組織あるいは細胞レベルでの酸素濃度により regulate されている。2) 有酸素下においてはユビキチン化されているが、3) 低酸素に陥ると速やかに増加しその蛋白は安定化する。4) HIF-1 の発現によって低酸素環境に順応しようとする方向に働き、VEGF を介して angiogenesis を促進させることで腫瘍の増殖に関与すると考えられている。5) HIF-1 の発現は脳腫瘍を含めた様々な癌での報告がある。今回我々の検討では HIF-1 の発現が強いものは局所照射に対する放射線治療抵抗性の指標となることが示唆された。術後の放射線治療のプロトコールとして、HIF-1 が中等度陽性もしくは強陽性であれば局所照射に引き続き定位放射線照射を行うことが望ましく、弱陽性であれば局所照射のみで再発時に定位放射線照射を追加するというプロトコールが考えられた。

## 結 語

(1) GBM における HIF-1 の発現を免疫組織学的に検討することで放射線治療抵抗性との関連性を考察した。

(2) GBM では HIF-1 が強く発現しており腫瘍内が低酸素に陥っていることが示唆された。HIF-1 発現度は局所放射線照射の治療抵抗性の指標となりうると考えられた。

(3) HIF-1 の発現が強ければ腫瘍内がより低酸素に陥っていると考えられ、通常の局所照射に続いて定位放射線照射を追加し、HIF-1 の発現が強くなければ局所照射のみを行い再発時に定位的放射線照射の追加を考慮するのがよいと思われた。このように HIF-1 の発現をみることで術後の放射線治療プロトコールに対する有効的利用法が期待できると考えられた。