

氏名	野々口直助
(ふりがな)	(ののぐち なおすけ)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第 号
学位審査年月日	平成26年1月29日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	The distribution of vascular endothelial growth factor-producing cells in clinical radiation necrosis of the brain: pathological consideration of their potential roles (臨床脳放射線壊死における血管内皮増殖因子産生細胞の組織学的分布: その病態形成に果たす役割の病理学的検討)
論文審査委員	(主) 教授 鳴海善文 教授 廣瀬善信 教授 朝日通雄

### 学位論文内容の要旨

《緒言》

遅発性脳放射線壊死は放射線治療後に照射線量依存性に生じる神経脱髄や血管障害を基盤として生じる脳白質壊死と認識されており、本病態は頭蓋内腫瘍だけでなく頭頸部領域のがん治療に対する放射線治療後にも生じることが知られている。脳放射線壊死に伴って生じる血管の病理学的変化は毛細血管拡張、血管壁のヒアリン変性、ならびに血管内血栓を伴う血管凝固壊死などがその典型とされ、脳血管の病態生理学的な視点からは血管透過性の亢進と血液脳関門 (blood-brain barrier) の障害によって特徴づけられる。このような脳血管の病理学的変化は散在する局所虚血や微小出血の原因と考えられ、長期的には

患者に神経症状の悪化をもたらす原因となる病変周囲脳浮腫を伴った進行性の虚血性占拠性病変を形成させる。以上の理由から高線量放射線治療後に脳内に生じる遅発性壊死は重篤な治療副作用として認識する必要がある。遅発性脳放射線壊死に対する治療としては、外科的切除がこれまで唯一の手段であったが、近年、血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor : 以下 VEGF) 阻害の有効性が報告されている。しかしながら、遅発性脳放射線壊死における VEGF 産生細胞の種類・分布を含めた病態生理、VEGF 阻害の有効性のメカニズムについては分かっていない。

### 《症例と方法》

本研究は 2004 年 6 月から 2009 年 12 月までの間に大阪医科大学附属病院で加療された連続 27 例の症候性脳放射線壊死症例を用いて実施された臨床研究である。外科的脳壊死除去手術によって摘出された 18 例の病理組織標本を用いて、VEGF 産生細胞の種類と分布について組織学的な検討を行うとともに、VEGF の上流に位置する転写因子の一つである虚血誘導因子 1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor 1  $\alpha$  : 以下 HIF-1  $\alpha$ ) についても免疫組織学的にその組織内発現を検討した。また 18 例に実施された外科的治療による臨床的治療効果 (放射線画像検査における脳浮腫の軽減率および神経症状の改善率) を検討すると共に、抗 VEGF 抗体であるベバシズマブを用いた内科的治療が実施された 9 例についても本薬剤の脳放射線壊死に対する臨床的治療効果について検討を行った。

### 《結果》

- 1) 本研究では壊死周辺に広がる壊死中心病変と正常脳組織との間の境界領域を「傍壊死領域」と定義し、本病態に典型的とされる血管病理像が傍壊死領域に集中して存在することを確認した。このような血管病理像は検討した全ての組織標本で認められ、原疾患である「腫瘍組織型」および治療に用いられた「放射線治療の種類」とは無関係に共通して認められる所見であった。
- 2) 抗 VEGF 抗体を用いた免疫組織学的解析では、傍壊死領域の存在するほぼ全てのアス

トロサイトにおいて VEGF が強陽性を示すことが抗 VEGF 抗体と抗 GFAP 抗体を用いた二重染色によって確認された。一方、壊死中心領域や周囲の障害を受けていない脳組織では VEGF を高発現する細胞はほとんど認められなかった。また細胞形態学的な観察より VEGF 強陽性の細胞のほとんどが反応性アストロサイト (reactive astrocyte) であり、これらの反応性アストロサイトは壊死中心領域から数ミリメートルの範囲で壊死病変を取り囲むように分布し、これは全ての標本に共通する所見であった。また HIF-1  $\alpha$  も傍壊死領域に存在する細胞で強発現しており、これらの細胞は肥胖型アストロサイト (gemistocytic astrocytes) の形態を示していたが、VEGF 陽性細胞との局在関係については一部で一致する所見にとどまった。

3) ベバシズマブを投与された 9 症例全てにおいて病変周囲脳浮腫の軽減が画像的に観察された。ステロイド薬の必要投与量が減量できたのは、外科的治療を行った症例の 18 例中 16 例 (88.9%)、ベバシズマブ治療を行った 9 例中 7 例 (77.8%) であり、合計 27 例中 23 例 (85.2%) であった。カルノフスキー活動指数 (The Karnofsky performance status) については 27 例中 13 例で改善が見られた。

#### 《結 語》

治療に使用された放射線の種類や原疾患の腫瘍組織型に依らず、更には腫瘍細胞が脳内に存在するか否かに依らず、傍壊死領域に集簇する反応性アストロサイトによって産生される VEGF が脳放射線壊死に特徴的な病的血管新生や二次的な病変周囲脳浮腫を形成させる主要な病態形成因子である可能性が本研究により示唆された。このことは症候性脳放射線壊死に対して壊死病変の外科的摘出を実施する際に、壊死中心領域の周囲に隣接して形成されるグリオーシス層を摘出範囲に含めるよう外側数 mm に渡り拡大切除を行うことで組織内 VEGF の産生源を効果的に除去できることを意味している。また旧来の壊死病変の外科的摘出に加え、ベバシズマブによる内科的治療も活動能力 (performance status) を改善させステロイド薬の必要量を減量可能であることが示された。

## 論文審査結果の要旨

遅発性脳放射線壊死は脳白質組織壊死巣とその周囲に形成される神経脱髄や病的血管反応および脳間質性浮腫が特徴的な病理組織学的変化であり、経時的に壊死病変が周囲へと進行性に拡大してゆくことも少なくない。本研究は遅発性脳放射線壊死で見られる病的血管新生と脳浮腫の原因として、血管増殖因子と血管透過性亢進因子の両方の生理活性を有する血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) の関与を想定してなされた臨床研究であり、外科的壊死組織摘出術により得られたヒトの症候性脳放射線壊死の病理標本を用いて組織学的・免疫組織学的な検討が行われている。その結果、VEGFを高発現している細胞は傍壊死領域に集簇しており、それらの細胞の大半が反応性アストロサイトであることが判明した。またこの所見は脳実質内に腫瘍細胞が存在しない頭頸部がんの患者の放射線治療後に生じた脳放射線壊死においても同様に見られたことから、申請者は反応性アストロサイトによるVEGFの過剰産生は脳放射線壊死における共通の病理変化であろうと考察している。

さらに抗VEGF抗体であるベバシズマブが投与された症例の治療効果についても報告しており、同薬剤の投与により脳浮腫の軽減が見られたという事実も本病態におけるVEGFの重要性を示唆している。またVEGFを高発現する細胞が壊死中心巣周囲に形成されるグリオーシス層に限局して認められたことから、脳放射線壊死に対する手術治療（外科的脳壊死組織摘出術）において壊死組織と共に辺縁のグリオーシスも合わせて摘出することの意義についても申請者は言及している。

本研究はヒトの症候性遅発性脳放射線壊死におけるVEGF高発現細胞の病理組織学的分布を検討した初めての研究であり、本病態に抗VEGF抗体薬および外科的脳壊死組織摘出術が奏功するという臨床的事実に科学的な裏付けを与えた点で意義のある研究と言える。

以上により、本論文は本学学位規程第3条第2項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。