研究成果がもたらす脳腫瘍分子生物学の進展と研究者キャリアの展望

立石 健祐, 山本 哲哉

横浜市立大学大学院医学研究科脳神経外科学

Significance of Research Career for Neurosurgeons : Development of Brain Tumor Biology through Translational Research

Kensuke Tateishi, M.D., Ph.D., and Tetsuya Yamamoto, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, Yokohama City University School of Medicine

Medical science, including neurosurgical science, has been advanced by basic and clinical research. Unfortunately, the number of Japanese medical doctors choosing a research career has decreased in the past decade. However, the perspectives and experiences gained through basic and clinical research are expected to enhance clinical abilities. In addition, there are numerous things to learn through research experience. Herein, we discuss how research careers are important for clinical physicians. In addition, we present a brain tumor study as an example to show how basic research can contribute to clinical practice.

(Received January 6, 2021 ; accepted January 28, 2021)

Key words : research career, brain tumor, neurosurgery

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 30 : 280-286, 2021

はじめに

普段臨床に関わっている若手脳神経外科医にとって、研究とは何のために行うものなのであろうか。大学という研究・教育機関に所属している関係上、学生や研修医、若手脳神経外科医などから質問を受けることがある。彼らに逆に研究を志す動機について問うと、臨床とは異なる視点で仕事が出来たいといったことに加えて、学位取得のため、将来のキャリアを構築するうえでの必要性、海外留学のためのステップとして必要、などといった回答を得ることも多い。これらの動機は研究を自己実現のための1つの手段として捉えていることを反映しているものもあり、それ自体は否定されることではない。一方で臨床医（脳神経外科医）にとっての医学研究を行う真の目的は何であらうか。脳神経外科医と基礎研究者

の両立を目指している立場より、筆者らが考える医学研究の目的について考察を図りたい。同時に研究成果がどのように臨床の発展につながるか、自らの研究を交えつつ脳腫瘍研究を例に提示する。

研究キャリアを通じて筆者が感じたこと

筆者（KT）が脳神経外科医となった動機は、脳卒中などの救急疾患に対するやりがい、また治療が奏功した際に得られた達成感に共感したことであった。このような思いから臨床医のトレーニングを開始し、卒後10数年は臨床1本で活動してきた。しかし紆余曲折を経て脳腫瘍診療を中心とした臨床医と基礎研究者というキャリア（臨床研究者）を歩んでおり、当初想像した自分とは異なる立ち位置での活動となっている。自身が特に悪性脳腫

連絡先：立石健祐，〒236-0004 横浜市金沢区福浦3-9 横浜市立大学大学院医学研究科脳神経外科学

Address reprint requests to : Kensuke Tateishi, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Yokohama City University School of Medicine, 3-9 Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 236-0004, Japan

瘍をサブスペシャリティとした経緯は、モニタリング技術やイメージング技術を駆使することで、機能温存と広範囲切除の両立を達成することを目指すという、外科医の視点から生まれたものであった。しかしながら病変の最大限切除を図っても早期に局所・遠隔再発するなどの困難な経験を重ねた。このことから脳腫瘍の治療成績を向上させるためには病気の本質を知るための知識の習得が不可欠と考え、基礎研究の領域に足を踏み入れることとなった。たとえば当時、*IDH1* 変異などといった単語は知っていても、この遺伝子異常がどのように病気に関わるかなど、本質を深く理解しないで臨床経験を重ねてきたことに、臨床医としての浅さを自覚するとともにこの問題に対する解決策を自分なりに模索していたと記憶している。

このように、筆者の場合は臨床に携わることで見えてきた問題点・課題に向き合うために、基礎研究を自身のエフォートに加えた。一方多くの臨床医同様、研究に関してはまったくの素人であり、ピペットなどの器具を触ったこともなかったし、DNA とは何かなど、分子生物学に関する知識はまったく持ち合わせていなかった。ただ幸い臨床医のキャリアは、臨床上の根本的な疑問点・問題点を抽出することに役立った。いざ基礎研究を始めると、毎日繰り返しの単調な仕事も多く、何のためにやっているか理解困難なことも多いものの、地道な研究でこそ臨床では検証できないようなことを証明することが可能となることが理解できた。何より基礎研究と臨床は別物ではなく、両者を同期させることで非常に強い相乗効果を生み出すことに気づかされた。また幸運だったのは、基礎研究に携わった早い段階で脳腫瘍に関連する遺伝子異常の発見や¹⁷⁾、遺伝子異常に対する治療法の提唱など^{14)–16)}、研究面での成功を体験したことがその後の研究モチベーションの維持につながった。

このような研究経験を通じて、仮説の立案方法や仮説をどのように示すかなど、学会発表や論文を通じて他人を納得させるために必要な基本的スキルを身につけることができた。何よりも研究経験を通じて、分子生物学的な視点など多角的に病態を考えたいという臨床にあたるのが可能になったと考えている。留学期間などを含め長い時間を基礎研究に費やしたため臨床医としては回り道をしたが、研究経験を通じて臨床研究者に必要な洞察力を獲得できたのではないかと感じており、結果的に回り道以上のものを回収できた気がしている。いささか抽象的ではあるが、研究経験がない頃の自分と比較すると、研究者としてのキャリアを多少経験している現在とでは、同じような術野を見えていても実際に見えているも

のがまったく違うように感じている。

研究のススメ

このように普段臨床に携わっている若手の脳神経外科医にとって、研究を行うことは単にキャリアアップのための手段としてのみならず、より深い視点で臨床を考えるきっかけを得ることが期待できる。研究データを自分で得る経験を重ねることで、既成概念にとらわれない洞察力は例外なく磨かれる。その結果、たとえ超一流の学術誌であつても結論がすべて正しいわけではないことが理解できるようになるであろう。また研究を通じて世界の最先端に触れることで、世界の広さ、狭さを実感する機会が得られる。たとえばどのような論文でも世界中の誰かが読んでいるものであり、研究成果を通じて思われぬコネクションづくりにもつながることもある。このような経験は広い視点での臨床活動につながり、結果として臨床力（総合力）の向上をもたらすものと思われる。

このことから脳神経外科医のキャリアの中で少なくとも一定期間は研究活動に従事する時間を確保することが望ましいと個人的には考えている。なお臨床医にとって研究は決して特別なものでなく、疑問・難題を解決し得る手法として身近なものであることを強調しておきたい。脳神経外科のような普段緻密な仕事をしていれば、研究手技などたやすく獲得できるはずである。ただし研究は思い立ったらある程度早い段階で（無論臨床医として生きていくのであれば惰性でズルズルとやるのは好ましくない）志すのが望ましいのではないかと考える。もちろんきちんとした研究を行うためには大学のような研究機関の後押しが必要であり、研究支援体制を組織全体で構築する必要がある。なお研究は臨床で目指すべき到達点とは異なり、独創性を示すうえでも世界を相手とした競争をしなければならない。そのため一度志したら全力投球することが望まれ、やる気と継続性、そして突破力が求められる。臨床医における研究活動は最終的に臨床への還元につながることを目指すべきであり、臨床上の疑問点を適切な研究素材を通じて明らかにし、その答えを提唱できることは臨床研究者の最大の強みであると感じている。

研究者キャリアの課題

欧米と異なり本邦では研究職ポストに限りがあることから、大学院や海外留学などで研究期間を過ごしても、その後研究者として活動することが困難な例が数多く存

Fig. 1 Scheme of translational and reverse translational research for clinical application

在する。また臨床医である以上研究への携わりは必然的に遅くなることが多い。たとえば筆者 (KT) が脳腫瘍の基礎研究に携わったのは卒後 12 年目からと遅く、海外留学も周りで留学している基礎研究者と比較しても明らかに遅かった。上述の理由から研究を始める時期に関しては検討の余地があったものと思われる。たとえば研究助成金や留学助成金などの応募には年齢制限が設定されていることが多く、筆者自身はこの点で大変苦勞をした。このような些細な点でも研究断念を余儀なくされるケースもあることから、留学やその後の研究継続を希望する場合には長期的なキャリアプランを練る必要がある。

なお研究キャリアを継続するためには資金面での高いハードルが存在する。自身の経験から、脳神経外科医に加えて研究者というキャリアを大学院や留学後も実現・継続するためには、日々の臨床活動のみならず、研究成果の論文報告と新しい研究プロジェクトを継続して進めていく必要があると考えている。さらには論文を発表し続けることのみならず、科学技術研究費 (科研費) や日本医療研究開発機構 (AMED)、民間の研究財団からの研究助成金などの競争的研究資金の獲得に挑戦し続ける必要がある。いくら研究者としての立ち位置を望んでも、研究を継続できるか否かは他人が決めることであり、他人に研究内容を評価されるよう努め、それを継続・発展させる必要がある。

脳腫瘍に対するトランスレーショナル研究

トランスレーショナル (TR) 研究、リバース TR 研究という研究手法が急速に進んでいる。医学における TR 研究とはラボにおける基礎研究成果を臨床に橋渡しすることを目指した研究であり、細胞実験やドラッグスクリーニング試験などによる探索的な研究がこれに相当する。これに対してリバース TR 研究とは臨床から基礎研究に橋渡しをを図ることを目指しており、たとえば臨床検

体を用いた遺伝子解析やバイオマーカー探索、分子イメージングなどがこれに相当する。TR 研究とリバース TR 研究を組み合わせることで、たとえば臨床検体から得られた遺伝子解析結果を基礎研究に落とし込み、基礎研究により生物学的機序を解明し、その結果を臨床に還元することで論理的な治療法の開発を目指すことが可能となる。このような TR 研究・リバース TR 研究をサイクル化させ活用することで前臨床研究を促進・成熟させ、臨床応用への加速化を図ることが可能となる (Fig. 1)。

創薬を例に挙げると、これまでの研究手法は探索研究に始まり、前臨床研究、各フェーズ試験を経て治療薬剤として創出されるものの、非効率性もあり非常に長い時間を要することが問題であった。たとえば膠芽腫 (glioblastoma: GBM) の標準治療薬である temozolomide (TMZ) が開発されてから、GBM に対する治療効果が第三相試験で示されるまで実に 20 年もの年月を要している¹¹⁾¹⁹⁾。このようなスピード感では急速に進歩する社会のニーズには到底追いつかず、より効率的な研究手法が必要とされていた。これに対して前述の TR 研究、リバース TR 研究手法を活用し、さらには革新的医薬品の実用化促進 (先駆けパッケージ戦略) を加えることで、意思決定の前倒し、疾患理解の促進を通じて創薬の効率アップ、さらには臨床応用の加速化を図ることが可能になっている。たとえばある遺伝子の異常が腫瘍細胞に及ぼす影響が明らかになれば、その原理を通じて新しい治療法を創出することにつながる可能性が生じる。

具体例として神経膠腫 (glioma) の発生に関わる重要な遺伝子異常である *IDH* 変異は、2008 年に手作業による遺伝子解析 (リバース TR 研究) により初めて同定された⁸⁾。その後細胞株を用いた TR 研究により、*IDH* 変異は細胞内に 2-hydroxyglutarate (2-HG) という分子を蓄積させることで、DNA やヒストンのメチル化を促進させ腫瘍の発生に重要な役割を果たすことが明らかになった²⁾²²⁾。このように *IDH* 変異が glioma 細胞に及ぼす生物

Fig. 2 Research protocol in our lab to develop novel therapeutic strategy for malignant brain tumors

学的機序が急速に解明され、その後変異型 IDH 阻害剤の開発につながり、現在複数の阻害剤を用いた治験が世界各国で行われている⁴⁾⁹⁾。注目すべきは遺伝子変異の同定から創薬までに要した期間はわずか5年と上述の TMZ の開発と比較すると研究速度が明らかに短縮していることが伺え、これは研究手法の進歩によりもたらされた恩恵と考えられる。

また、2019 年に次世代シーケンサーを用いた遺伝子パネル検査が保険収載され、遺伝子解析結果に基づくがんゲノム医療が脳腫瘍治療の分野でも広がりを見せている。たとえば遺伝子パネル検査により *BRAFV600E* 変異が見出された場合、*BRAF* や下流分子である *MEK* を標的とした分子標的治療が臨床研究への参加や患者申出療養制度などを通じて可能となっている。一方このような治療の妥当性の検証や前述の分子標的治療を凌駕する新しい治療法を開発を行うためには、TR 研究のようなアプローチは重要な役割を果たす。このことから研究素材の確保・保存が重要であり、バイオバンクなどの果たす役割は大きいと考える。

われわれの研究室で行っている脳腫瘍研究手法

TR/リバース TR 研究の具体例として、われわれが

行っている脳腫瘍研究の概要を提示する (Fig. 2)。研究の具体的な目標として、脳腫瘍の病態解明とともに、悪性脳腫瘍の患者に対する個別的治療法を開発をゴールとして掲げている。これを実現するためには生体外で再現性の高い前臨床研究を行うことが望まれる。研究モデルとして、中でも患者由来腫瘍組織を異種同所性に免疫不全マウスに移植して作成する patient-derived xenograft (PDX) モデルは患者腫瘍の組織型や遺伝型を広範に模倣することに加え、薬剤感受性や生命予後など臨床所見を広く再現することが特徴であり、TR 研究素材として活用する意義は大きい。

このことを踏まえてわれわれは、横浜市立大学ヒトゲノム・遺伝子研究等倫理委員会および動物実験委員会承認のもと (IRB no. A201100004 および FA19-024)、手術にて採取された病変からバイオバンク用の検体を確保するとともに、一部の余剰検体を用いて初代培養細胞を作成し、薬剤や放射線治療に対する感受性試験を行い、得られた結果を臨床へ還元している (TR 研究)。同時に PDX の作成を試みており (TR 研究)、樹立した PDX から DNA などを抽出し次世代シーケンサーを活用した遺伝子解析などを行い、腫瘍形成に関わる重要な遺伝子異常を探索する (リバース TR 研究)。さらには、得られた情報をもとに、PDX 由来腫瘍細胞を用いて新規分子標

的治療や治療法の開発を目指した研究を行っている (TR 研究)。たとえば astrocytoma では *IDH* 変異の他 *TP53* 変異, *ATRX* 変異を高頻度に有するが, PDX 樹立例, 非樹立例に対する遺伝子解析を行ったところ, PDX 樹立例では加えて *MET* 増幅などの第 3 の遺伝子異常 (tertiary alteration) が存在することが判明するとともに, これらの遺伝子異常を有する群の生命予後が不良であることが明らかになった。またこれらの遺伝子の薬物もしくは RNA 干渉による遺伝子発現の抑制により細胞増殖阻害効果が認められた。この結果 astrocytoma の増悪機序と分子標的治療の可能性が見出された²¹⁾。さらに同様の手法を用いて oligodendroglioma についても検証を行ったところ, *IDH* 変異, 染色体 1 番 19 番共欠失, *TERT* 変異に加え, *PIK3CA* 変異などの遺伝子異常の存在が重要な増悪要因となること, また分子標的治療の意義を明らかにした¹⁷⁾。他にも中枢神経原発悪性リンパ腫の PDX モデルを通じて, NF- κ B 経路の活性化に関わる遺伝子異常が腫瘍増殖に関わる機構としてきわめて重要であることを TR 研究, リバース TR 研究を通じて見出した⁷⁾¹⁸⁾。

一方で樹立した再現性の高い研究素材を活用することで, 臨床では検証困難な仮説を立証することが可能となる。たとえば *IDH1* 変異 glioma に対する治療標的は *IDH1* 変異そのものであると考えられてきた。しかしながら *IDH1* 変異自体は腫瘍形成後には生物学的な役割を有さないパッセンジャー変異に変換するとの報告もあり, 実際に *IDH1* 変異に対する分子標的剤は代謝産物である 2-HG を強力に抑制するものの, 一様な抗腫瘍効果は得られていない³⁾¹⁴⁾。この臨床結果はわれわれが細胞株を用いて行った TR 研究に基づき提唱した理論とおおむね一致するものである¹⁴⁾。これに対して *IDH1* 変異により生じた DNA 修復機構変化や代謝変化なども将来の治療標的候補と考えられている²⁰⁾。たとえばわれわれは生体に必須の分子である NAD⁺ の合成経路が *IDH1* 変異により変化が生じることを見出した。その結果, NAD⁺ 合成経路の律速酵素 (NAMPT) を阻害することで NAD⁺ 枯渇を通じて強い細胞毒性が生じることが明らかになった¹⁴⁾。またこの作用は TMZ と併用することでさらに強力な抗腫瘍効果が生じることが明らかになった¹⁶⁾。加えて NAD⁺ の消費経路に関連する分子も同様に強い抗腫瘍効果を示すことが, さらなる TR 研究を通じて見出された⁵⁾⁶⁾。同時に研究成果を通じて克服すべき課題も浮き彫りになる。たとえば上述の薬剤 (NAMPT 阻害剤) には全身的な毒性の問題があり, この問題を克服するためには NAMPT 阻害剤の局所投与が望ましいと考えられた。そこで研究を通じて局所投与法を開発したところ

IDH1 変異 glioma マウスモデルに対する低毒性かつ強力な抗腫瘍効果が得られた¹⁰⁾。このような研究成果は, たとえば *IDH* 変異の術中判定法の改良や創薬化が進むことで, より個別的な治療法として手術を含めた治療計画にも影響を与える可能性がある。

これに対し GBM (*IDH* 野生型) では標準治療は確立されているものの, 生命予後はきわめて不良である。残念ながら生命予後を延長させる分子標的治療は存在せず, ウイルス療法や中性子捕捉療法などの腫瘍という敵全体を治療するような治療法の開発が進んでいる。他方, われわれは腫瘍内に存在する低酸素環境に着目し, 低酸素環境を⁶⁴Cu-ATSM PET 画像に反映する分子イメージング法をリバース TR 研究を通じて開発した¹²⁾¹³⁾。また⁶⁴Cu が放出するベータ線やオージェ電子による殺細胞効果が存在することが TR 研究を通じて明らかになった²³⁾。これらの研究成果を通じて GBM に対する低酸素環境を標的とした新規治療法の可能性が見出され, 現在臨床研究が行われているが, 同時に腫瘍制御機序を明らかにするために PDX モデルを用いて検証を行うなど, 臨床研究と基礎研究を組み合わせる研究を進めている。

臨床応用に向けた研究の課題

一方本邦においては, 臨床応用に至る研究開発過程での高いハードル (死の谷もしくは魔の川と呼ばれるもの) が存在する。これはハイリスクな研究プロセスや莫大な研究開発費用を必要とすることなどが要因として挙げられ, 実際 1 つの医薬品が承認を受けるためには 250 程度のプロジェクトを要するとされている。このことから臨床応用に向けた効率を上げる研究手法は重要となる。

上述の PDX のような再現性の高い研究素材を用いたとしてもそれはあくまでも類似素材であり, 生体そのものを 100%再現するものではない。たとえば PDX は通常免疫抑制マウスを用いることから, 免疫に関連する研究には適さない。さらには小動物を用いた薬効実験で治療が有効であるから人間でも有効と言い切れるものではない。基礎研究の結果と臨床研究成績に乖離が生じるのは, このような研究手法に付随する課題もその一因かと思われる。しかしながら, このような問題が存在することを研究者は常に留意したうえでベンチから臨床への橋渡し (TR 研究), 逆の臨床からベンチへの橋渡し (リバース TR 研究) を駆使した研究を行うことで, 病態の本質を明らかにすることのみならず, その先の独創的な治療法の提唱につながることを期待される。これにより研究

効率は大幅に上がり、ひいては医学応用につながる機会が高まると思われる。

おわりに

脳神経外科の研究とキャリアデヴェロップメントというテーマに対して、脳腫瘍研究を例に、研究の意義や課題について概説するとともに、実際の医療への応用を目指した例として自身らの研究概要を提示した。時代背景も重なり、とかく臨床志向に傾きがちの若手脳神経外科医にとって、本稿が少しでも研究意欲を高めるきっかけになれば幸いである。

謝 辞

自身のキャリアを考える機会を与えていただいた故 川原信隆先生（横浜市立大学）、基礎研究者としてのキャリアを広げる機会を与えていただいた市村幸一先生（国立がん研究センター）、脳本浩明先生（マサチューセッツ総合病院）をはじめとする多くの先生方、また現在ラボを支えてくれているスタッフ、大学院生や、研究助手をはじめとする関係各位に本誌を通じて御礼申し上げます。

COI

著者全員は日本脳神経外科学会へのCOI自己申告の登録を完了しています。本論文に関して開示すべきCOIはありません。

文 献

- 1) Arita H, Narita Y, Fukushima S, Tateishi K, Matsushita Y, Yoshida A, Miyakita Y, Ohno M, Collins VP, Kawahara N, Shibui S, Ichimura K : Upregulating mutations in the TERT promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss. *Acta Neuropathol* **126** : 267-276, 2013.
- 2) Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, Fantin VR, Jang HG, Jin S, Keenan MC, Marks KM, Prins RM, Ward PS, Yen KE, Liao LM, Rabinowitz JD, Cantley LC, Thompson CB, Vander Heiden MG, Su SM : Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature* **462** : 739-744, 2009.
- 3) Johannessen TA, Mukherjee J, Viswanath P, Ohba S, Ronen SM, Bjerkvig R, Pieper RO : Rapid conversion of mutant IDH1 from driver to passenger in a model of human gliomagenesis. *Mol Cancer Res* **14** : 976-983, 2016.
- 4) Mellinghoff IK, Ellingson BM, Touat M, Maher E, De La Fuente MI, Holdhoff M, Cote GM, Burris H, Janku F, Young RJ, Huang R, Jiang L, Choe S, Fan B, Yen K, Lu M, Bowden C, Steelman L, Pandya SS, Cloughesy TF, Wen PY : Ivosidenib in isocitrate dehydrogenase 1-mutated advanced glioma. *J Clin Oncol* **38** : 3398-3406, 2020.
- 5) Miller JJ, Fink A, Banagis JA, Nagashima H, Subramanian M, Lee CK, Melamed L, Tummala SS, Tateishi K, Wakimoto H, Cahill DP : Sirtuin activation targets IDH-mutant tumors. *Neuro Oncol* **23** : 53-62, 2020.
- 6) Nagashima H, Lee CK, Tateishi K, Higuchi F, Subramanian M, Rafferty S, Melamed L, Miller JJ, Wakimoto H, Cahill DP : Poly (ADP-ribose) glycohydrolase inhibition sequesters NAD⁺ to potentiate the metabolic lethality of alkylating chemotherapy in IDH mutant tumor cells. *Cancer Discov* **10** : 1672-1689, 2020.
- 7) Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, Matsushita Y, Tamura K, Kinoshita M, Tanaka K, Fukushima S, Takami H, Arita H, Kubo A, Shuto T, Ohno M, Miyakita Y, Kocialkowski S, Sasayama T, Hashimoto N, Maehara T, Shibui S, Ushijima T, Kawahara N, Narita Y, Ichimura K : Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* **42** : 279-290, 2016.
- 8) Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, Mankoo P, Carter H, Siu IM, Gallia GL, Olivi A, McLendon R, Rasheed BA, Keir S, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Busam DA, Tekleab H, Diaz LA Jr, Hartigan J, Smith DR, Strausberg RL, Marie SK, Shinjo SM, Yan H, Riggins GJ, Bigner DD, Karchin R, Papadopoulos N, Parmigiani G, Vogelstein B, Velculescu VE, Kinzler KW : An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science* **321** : 1807-1812, 2008.
- 9) Rohle D, Popovici-Muller J, Palaskas N, Turcan S, Grommes C, Campos C, Tsoi J, Clark O, Oldrini B, Komisopoulou E, Kunii K, Pedraza A, Schalm S, Silverman L, Miller A, Wang F, Yang H, Chen Y, Kernysky A, Rosenblum MK, Liu W, Biller SA, Su SM, Brennan CW, Chan TA, Graeber TG, Yen KE, Mellinghoff IK : An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells. *Science* **340** : 626-630, 2013.
- 10) Shankar GM, Kirtane AR, Miller JJ, Mazdiasni H, Rogner J, Tai T, Williams EA, Higuchi F, Juratli TA, Tateishi K, Koerner MVA, Tummala SS, Fink AL, Penson T, Schmidt SP, Wojtkiewicz GR, Baig A, Francis JM, Rinne ML, Batten JM, Batchelor TT, Brastianos PK, Curry WT Jr, Barker FG 2nd, Jordan JT, Iafrate AJ, Chi AS, Lennertz JK, Meyerson M, Langer R, Wakimoto H, Traverso G, Cahill DP : Genotype-targeted local therapy of glioma. *Proc Natl Acad Sci U S A* **115** : E8388-E8394, 2018.
- 11) Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO ; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups ; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group : Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* **352** : 987-996, 2005.
- 12) Tateishi K, Tateishi U, Sato M, Yamanaka S, Kanno H, Murata H, Inoue T, Kawahara N : Application of ⁶²Cu-diacetyl-bis (N4-methylthiosemicarbazone) PET imaging to predict highly malignant tumor grades and hypoxia-inducible factor-1α expression in patients with glioma. *AJNR Am J Neuroradiol* **34** : 92-99, 2013.
- 13) Tateishi K, Tateishi U, Nakanowatari S, Ohtake M, Minamimoto R, Suenaga J, Murata H, Kubota K, Inoue T, Kawahara N : (62) Cu-diacetyl-bis (N (4)-methylthiosemicarbazone) PET in human gliomas : comparative study with [(18) F] fluorodeoxyglucose and L-methyl-[(11) C] methionine PET. *AJNR Am J Neuroradiol* **35** : 278-284, 2014.
- 14) Tateishi K, Wakimoto H, Iafrate AJ, Tanaka S, Loebel F, Lelic

- N, Wiederschain D, Bedel O, Deng G, Zhang B, He T, Shi X, Gerszten RE, Zhang Y, Yeh JJ, Curry WT, Zhao D, Sundaram S, Nigim F, Koerner MVA, Ho Q, Fisher DE, Roeder EM, Kemeny LV, Samuels Y, Flaherty KT, Batchelor TT, Chi AS, Cahill DP : Extreme vulnerability of IDH1 mutant cancers to NAD⁺ depletion. *Cancer Cell* **28** : 773-784, 2015.
- 15) Tateishi K, Iafrate AJ, Ho Q, Curry WT, Batchelor TT, Flaherty KT, Onozato ML, Lelic N, Sundaram S, Cahill DP, Chi AS, Wakimoto H : Myc-driven glycolysis is a therapeutic target in glioblastoma. *Clin Cancer Res* **22** : 4452-4465, 2016.
- 16) Tateishi K, Higuchi F, Miller JJ, Koerner MVA, Lelic N, Shankar GM, Tanaka S, Fisher DE, Batchelor TT, Iafrate AJ, Wakimoto H, Chi AS, Cahill DP : The alkylating chemotherapeutic temozolomide induces metabolic stress in IDH1-mutant cancers and potentiates NAD⁺ depletion-mediated cytotoxicity. *Cancer Res* **77** : 4102-4115, 2017.
- 17) Tateishi K, Nakamura T, Juratli TA, Williams EA, Matsushita Y, Miyake S, Nishi M, Miller JJ, Tummala SS, Fink AL, Lelic N, Koerner MVA, Miyake Y, Sasame J, Fujimoto K, Tanaka T, Minamimoto R, Matsunaga S, Mukaiharu S, Shuto T, Taguchi H, Uda N, Murata H, Ryo A, Yamanaka S, Curry WT, Dias-Santagata D, Yamamoto T, Ichimura K, Batchelor TT, Chi AS, Iafrate AJ, Wakimoto H, Cahill DP : PI3K/AKT/mTOR pathway alterations promote malignant progression and xenograft formation in oligodendroglial tumors. *Clin Cancer Res* **25** : 4375-4387, 2019.
- 18) Tateishi K, Miyake Y, Kawazu M, Sasaki N, Nakamura T, Sasame J, Yoshii Y, Ueno T, Miyake A, Watanabe J, Matsushita Y, Shiba N, Uda N, Ohki K, Fink AL, Tummala SS, Natsumeda M, Ikegaya N, Nishi M, Ohtake M, Miyazaki R, Suenaga J, Murata H, Aoki I, Miller JJ, Fujii Y, Ryo A, Yamanaka S, Mano H, Cahill DP, Wakimoto H, Chi AS, Batchelor TT, Nagane M, Ichimura K, Yamamoto T : A hyperactive RelA/p65-hexokinase 2 signaling axis drives primary central nervous system lymphoma. *Cancer Res* **80** : 5330-5343, 2020.
- 19) Tisdale MJ : Antitumour imidazotetrazines - XI : Effect of 8-carbamoyl-3-methylimidazo [5,1-d]-1,2,3,5-tetrazin-4 (3H)-one [CCRG 81045 ; M and B 39831 NSC 362856] on poly (ADP-ribose) metabolism. *Br J Cancer* **52** : 789-792, 1985.
- 20) Waitkus MS, DiPas BH, Yan H : Biological role and therapeutic potential of IDH mutations in cancer. *Cancer Cell* **34** : 186-195, 2018.
- 21) Wakimoto H, Tanaka S, Curry WT, Loebel F, Zhao D, Tateishi K, Chen J, Kiofas LK, Lelic N, Kim JC, Dias-Santagata D, Ellisen LW, Borger DR, Fendt SM, Vander Heiden MG, Batchelor TT, Iafrate AJ, Cahill DP, Chi AS : Targetable signaling pathway mutations are associated with malignant phenotype in IDH-mutant gliomas. *Clin Cancer Res* **20** : 2898-2909, 2014.
- 22) Xu W, Yang H, Liu Y, Yang Y, Wang P, Kim SH, Ito S, Yang C, Wang P, Xiao MT, Liu LX, Jiang WQ, Liu J, Zhang JY, Wang B, Frye S, Zhang Y, Xu YH, Lei QY, Guan KL, Zhao SM, Xiong Y : Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer Cell* **19** : 17-30, 2011.
- 23) Yoshii Y, Matsumoto H, Yoshimoto M, Zhang MR, Oe Y, Kurihara H, Narita Y, Jin ZH, Tsuji AB, Yoshinaga K, Fujibayashi Y, Higashi T : Multiple administrations of (64) Cu-ATSM as a novel therapeutic option for glioblastoma : a translational study using mice with xenografts. *Transl Oncol* **11** : 24-30, 2018.

要 旨

研究成果がもたらす脳腫瘍分子生物学の進展と研究者キャリアの展望

立石 健祐 山本 哲哉

医学の発展は数多くの基礎・臨床研究成果によってもたらされており、脳神経外科の発展も例外ではない。しかしながらわが国では近年細分化された専門性への志向が高まり、それに反するように研究者キャリアを選択する人材の伸び悩みが生じている。一方、研究を通じて得られる視点や経験などは臨床的能力の底上げにつながる事が期待され、また研究を通じて学ぶことも多く存在する。本稿では医学研究の目的や研究を通じて習得すべき点、研究者キャリアの展望などについて筆者自身の経験を照らし合わせつつ概説する。また医学研究成果がどのように臨床につながるか、脳腫瘍研究を例に提示する。

脳外誌 30 : 280-286, 2021