

## 悪性脳腫瘍の局所放射線・湿熱治療法開発に関する研究

## 《研究の概要》

近年、高齢者の増加と共に脳腫瘍発生が増加している。悪性脳腫瘍は全脳腫瘍の約 60% 以上をしめる腫瘍であり、脳に発生することにより外科的根治手術が不可能である。しかも、手術、化学療法および放射線照射の組み合わせた種々の集学的治療法が開発されているが、十分な効果は得られていない。脳腫瘍に対する局所放射線治療と温熱療法の開発による治療成績の改善は脳腫瘍患者さんの QOL の向上にきわめて重要である。今回、新しいフोटオエレクトロン放射線装置 (photon radiosurgery system: PRS) を用いて治療を行うと、脳腫瘍局所に限局した高線量の放射線照射を行うことができる。この際、同時に局所温度が上昇して温熱治療効果が相乗される。この方法は周辺の正常脳組織には影響を与えず、治療効果が著しく上昇する事を東京女子医科大学とハーバード大学等との国際共同研究により明らかにすることができた。臨床応用としてはコンピューター手術支援機器を用いて本治療を正確かつ安全に行えるようにする。悪性脳腫瘍の画期的な治療成績の向上をもたらすことを目的として、本治療法の作用機序を分子生物学的に解明し、臨床応用の意義を検討した。

### (1) PRS を用いた治療症例の臨床及び病理学的検索

局所放射線照射法の photon radiosurgery system は新しい手術室の構築の中で重要な位置を占めてきた。術中 MRI を使用し、5-ALA と術中 MRI を用いた神経腫瘍の可視化、さらに PRS ナビゲーションシステムも使用可能となった。102 例の脳腫瘍症例に 110 回の PRS による術中に腫瘍組織内照射を施行した。その結果、治療時間は通常、1 時間以内である。今回の症例で経過観察が可能である症例と PRS 使用以前の治療と比較検討した。悪性星細胞腫 24 例では非 PRS 群の平均生存期間は 30.1 ヶ月であるが、PRS 群はそれより延長している。膠芽腫では PRS 群では 19.9 ヶ月であり、非 PRS 群では 14.3 ヶ月である。このように悪性星細胞腫 (AA) において PRS 照射群は PRS 非照射群と比較して有意に生存率が高かった。GBM において、PRS 照射群の生存率 (19.9 ヶ月) は、PRS 非照射群生存率 (14.3 ヶ月) との間に統計学的有意差は認めなかった。再発時の摘出組織の検討では大部分は灰白色で、石灰化、嚢胞形成が見られ、一部分に gliosis がみられた。MIB-1 値は初回より低下し、平均 5.7% で、最高が 7.9% であった。膠芽腫では一例は 25%、他は 2.5% である。このように 7 例の再手術例では膠芽腫の一例のみが強い増殖能を呈したが、その他の 6 例は石灰化、壊死、血管の硝子化をきたし、放射線壊死の所見を呈した。

### (2) 脳腫瘍の遺伝子異常と臨床経過との相関についての研究

神経腫瘍などの脳腫瘍摘出標本を用いて、p53 点突然変異、bcl-2 再構成、c-myc 遺伝子増幅などを検索し、臨床経過、腫瘍組織の増殖能などとの関係を検索した。p53 点突然変異は、8 例の悪性星細胞腫で 4 例 (50%) に異常がみられ、p53 点突然変異は星細胞腫の悪性化の指標になる可能性がある。

## 研究者氏名及び所属機関

| 研究者氏名 | 所属機関および地位             | 分担研究課題    |
|-------|-----------------------|-----------|
| 高倉公朋  | 東京女子医科大学 学長           | 研究全体の総括   |
| 久保長生  | 東京女子医科大学<br>脳神経外科 助教授 | 臨床病理学的検索  |
| 伊関 洋  | 東京女子医科大学<br>脳神経外科 助教授 | コンピュータ手術  |
| 村垣菩浩  | 東京女子医科大学<br>脳神経外科 助手  | 基礎及び臨床的研究 |
| 丸山隆志  | 東京女子医科大学<br>脳神経外科 助手  | 基礎及び臨床的研究 |
| 堀 智勝  | 東京女子医科大学<br>脳神経外科 教授  | 臨床検討      |
| 吉本 高志 | 東北大学 医学部<br>脳神経外科 教授  | 臨床検討      |
| 桐野高明  | 東京大学 医学部<br>脳神経外科 教授  | 基礎的研究     |

## 研究報告

### I 研究目的

悪性脳腫瘍は全脳腫瘍の約 60%以上をしめる悪性腫瘍であり、脳に発生することにより外科的根治手術が不可能である。しかも、手術、化学療法および放射線照射の組み合わせた種々の集学的治療法が開発されているが、十分な効果は得られていない。さらに近年、高齢者の増加と共に脳腫瘍発生が増加している。悪性脳腫瘍に対し、新しいフोटオエレクトロン放射線装置 (photon radiosurgery system: PRS) を用いて治療を行うと、脳腫瘍局所に限局した高線量の放射線照射を行うことができる。この際、同時に局所温度が上昇して温熱治療効果が相乗される。一方周辺の正常脳組織には影響を与えることなく、治療効果が著しく上昇する事を東京女子医科大学とハーバード大学等との国際共同研究により明らかにすることができた。臨床応用としてはコンピューター手術支援機器を用いて本治療を正確かつ安全に行えるようにする。この治療によって脳腫瘍の Apoptosis が誘導されることが推測される。また、サイトカインの併用などによって、癌抑制遺伝子を誘導することも可能であると考えられるので、脳腫瘍局所の治療と同時に周辺に残存する腫瘍細胞を破壊して、悪性脳腫瘍の画期的な治療成績の向上をもたらすこと。本治療法の作用機序を分子生物学的に解明し、臨床応用の開発を行うとともに脳腫瘍の病態解明を目的とし臨床病理学的検討を行った。した。さらに腫瘍の可視化を計るために 5ALA を用いた検討をおこない、PRS とともに併用し、残存腫瘍の確認も検討した。

## II 研究計画および材料と方法

### 1. photon radiosurgery system (PRS) を用いた脳腫瘍の治療症例の臨床及び病理学的検索

PRS をもちいた術中局所放射線照射と外部照射および化学療法を併用したプロトコールで悪性星細胞性腫瘍を集学的に治療した。本治療の具体的プロトコールは開頭による手術摘出術を行い、この際に残存腫瘍部位に PRS による一回術中照射（半径 15mm、周辺照射線量 12-15Gy）を同時におこなう。さらに術後外照射（local brain、2Gy/day、total 55-60Gy）を行うがこの際に化学療法を同調化化学療法として、ACNU100 mg/body、VCR 1. 0X 2days、照射開始日から 3 日間投与し、照射終了時 ACNU 50-100mg を投与する。更に維持療法（ACNU 100mg/body）、3-4times/year を行なった。これらの症例の摘出組織を用いて病理組織学、免疫組織化学さらに分子生物学的検索を行なった。さらに本治療にて再発手術をなされた症例に関しても本治療法の作用機序などの検索のために同様の検討を行なった。

### 2. 5-ALA と術中 MRI を用いた神経膠腫の可視化による全摘出術の医試みと摘出組織の免疫組織化学的検討

5-aminolevulinic acid (5-ALA) は悪性神経膠腫において選択的に腫瘍に取り込まれ、紫外光による励起により蛍光を発する性質を利用した腫瘍の同定に応用が進められている。我々の術中 MRI、real-time navigation に加え 5-ALA による光診断法を用いた腫瘍摘出術を行い、発光部位の組織学的検討を行なったので報告を行う。【対象ならびに方法】2000 年 10 月から 2003 年 9 月までに経験した glioma48 症例のうち初発の glioblastoma (Grade IV) 14 例、anaplastic astrocytoma (Grade III) 14 例中、GRADE II 9 例について検討した。方法：5-ALA20mg/kg を生理食塩水 20ml に溶解し麻酔導入の約 1 時間前に経口投与を行う。術中の励起には Xenon ランプ（ZEISS Superlux300）からの光を bandpass filter（Nikon EX405/10 395-415nm）を通し UV 光として用いられた。蛍光の観察には low cut filter（Kenko Y2）を通して 3CCD カメラにて記録した。手術は硬膜切開の後ナビゲーション用マーカーと共に MRI の撮影を行う。この画像を元にして registration を行い、術中 navigation を行いつつ腫瘍の摘出を行う。正常脳との境界部および eloquent area 近傍まで摘出を行なった後、改めて MRI を撮影し navigation 画像の up-date を行う。Gd にて増強効果を示す腫瘍存在部位を確認し残存組織の摘出を行う。この腫瘍摘出腔に対して UV light による照射を行いピンク色の蛍光を発する領域を再度摘出、組織は保存用と迅速診断用として分割を行う。High grade glioma 症例のうち、発光部位と無発光部位との境界を含んだサンプルを用いて HE 染色および MIB-1 index による病理組織学的検索を行なった。

### 3. 脳腫瘍の遺伝子異常と臨床経過との相関についての研究

神経膠腫における遺伝子変化は p53 遺伝子の変異、EGFR (epidermal growth factor receptor) の変化、増幅などが知られている。これらの臨床的意義はまだまだ確立していないが、腫瘍診断、治療法、予後因子、腫瘍発生の背景因子などに関与しているのではないかと考えられている。しかし、すべての脳腫瘍にこれらの遺伝子異常が見られるわけではない。今回、神経膠腫などの脳腫瘍摘出標本を用いて、p53 点突然変異、bcl-2 再構成、

c-myc 遺伝子増幅などを検索し、臨床経過、腫瘍組織の増殖能などとの関係を検索した。

### III 研究成果

#### 1. photon radiosurgery system (PRS) を用いた脳腫瘍の治療症例の臨床及び病理学的検索

脳腫瘍に対して PRS を用いた術中局所照射法を行った。初発症例には Photon Radiosurgery System (PRS) を併用した従来の放射線照射及び化学療法を用いた集学的治療を行った。全体の治療計画はすべての症例に可能な限り腫瘍摘出を行い、さらに局所放射線装置である PRS をもちいた術中局所放射線照射と術後外部照射および化学療法を併用したプロトコールで悪性星細胞性腫瘍を集学的に治療した。本治療の具体的プロトコールは開頭による手術摘出術を行い、この際に残存腫瘍部位に PRS による一回術中照射（半径 15mm、周辺照射線量 12-15Gy）を同時におこなう。さらに術後外照射（local brain、2Gy/day、total 55-60Gy）を行うがこの際に化学療法を同調化化学療法として、ACNU100mg/body、VCR 1.0X2days、照射開始日から 3 日間投与し、照射終了時 ACNU50-100mg を投与する。更に維持療法（ACNU100mg/body）、3-4times/year を行った。102 例の症例に 110 回の PRS による術中に腫瘍組織内照射を施行した。しかし、先に述べたプロトコールで治療が完遂施行された症例は悪性星細胞腫（AA）24 例、膠芽腫（GBM）30 例である。今回の症例で経過観察が可能である症例と PRS 使用以前の治療と比較検討した。悪性星細胞腫 24 例では非 PRS 群の平均生存期間は 30.1 ヶ月であるが、PRS 群はそれより延長している。膠芽腫では PRS 群では 19.9 ヶ月であり、非 PRS 群では 14.3 ヶ月である。このように悪性星細胞腫（AA）において PRS 照射群は PRS 非照射群と比較して有意に生存率が高かった。GBM において、PRS 照射群の生存率（19.9 ヶ月）は、PRS 非照射群生存率（14.3 ヶ月）との間に統計学的有意差は認めなかった。本治療での明かな急性期合併症は認めなかった。慢性期合併症として通常の放射線照射と同様に石灰化や照射部位の嚢胞性変化、腫瘍摘出部位周辺の浮腫が認められた。再発所見を呈して再手術がなされた症例では放射線壊死像と腫瘍再発所見が混在していた。嚢胞形成の症例では一部は保存的治療にて嚢胞縮小が認められた。PRS は初発 AA に対して生存期間延長に有効な補助療法と考えられた。GBM の局所制御には効果を認めたが生存期間延長は効果を認めなかった。再発時の摘出組織の検討では大部分は灰白色で、石灰化、嚢胞形成が見られ、一部分に gliosis がみられた。MIB-1 値は初回より低下し、平均 5.7%で、最高が 7.9%であった。膠芽腫では一例は 25%、他は 2.5%である。このように 7 例の再手術例では膠芽腫の一例のみが強い増殖能を呈したが、その他の 6 例は石灰化、壊死、血管の硝子化をきたし、放射線壊死の所見を呈した。

#### 2. 5-ALA と術中 MRI を用いた神経膠腫の可視化による全摘出術の医試みと摘出組織の免疫組織化学的検討

5ALA による fluorescence（－）は 23/47 であり、その内訳は初発膠芽腫 1 例と再発例で造影剤陰性部分では陰性、悪性星細胞腫 12 例では初発 11 例と再発 1 例で造影剤陰性の部分では陰性である。Grade II の神経膠腫では 10 例中 9 例が陰性である。5ALA による Fluorescence（＋）は 24/47 である。その内訳は初発膠芽腫 12 例と再発 7 例で造影剤陽性

の部分は陽性である。悪性星細胞腫の4例では初発3例、再発1例で造影剤陽性の部分では陽性である。今回は発光強度と病理組織の関連性を中心に検索を行った。5-ALA による発光については、初発の high grade glioma において Gd にて造影効果を示す症例では全例蛍光発色が観察された。これに対し Gd での造影効果を示さない症例では 5-ALA での発光も認められなかった。病理学的検索ではどちらの症例でも核異型性、血管内皮の増殖、壊死の存在など典型的 glioblastoma の特徴を有し MIB-1 index も 20%を超える高い増殖能を有していた。以上より、腫瘍細胞における増殖能と蛍光発色には関連は少ないと考えられた。蛍光発色を呈するための条件としては血流を介した 5-ALA の腫瘍内への取り込み、PpIX への腫瘍細胞内への代謝、PpIX の腫瘍内濃度の増加が必要である。造影剤が腫瘍内に取り込まれない機序と同様に腫瘍血管における血管壁の透過性に起因する可能性のほか、細胞内の酵素量などの代謝メカニズムに起因する可能性もあり今後の検討課題である。これまでに正常脳も含めて一塊として摘出された組織において移行部の発光の記録および病理学的検索が可能であった症例は3例である。すべての症例で正常脳側での発光は見られず、弱い発色から次第に蛍光強度が増強することが確認されており、これら組織では正常脳から次第に腫瘍細胞数が増加する像が確認された。神経膠腫の移行部には反応性の gemistocyte などの異型細胞が多く観察されている。Oligodendroglial component を有していた症例では、移行部に近づくに従い空胞形成を伴った腫瘍細胞の増加も認めている。MIB-1 index によるとこれら移行部位での腫瘍細胞の増殖能は低レベルであった。以上より 5-ALA による発光強度は腫瘍細胞の密度に依存する可能性が示唆された。移行部正常脳側においては腫瘍細胞密度が少ない場合には肉眼的に蛍光発色が観察できない部位も存在することが明らかになった。

### 3. 脳腫瘍の遺伝子異常と臨床経過との相関についての研究

神経膠腫 33 例、髄膜腫 16 例、転移性脳腫瘍 3 例の腫瘍について凍結標本を用いて、p53 点突然変異、bc1-2 再構成、c-myc 遺伝子増幅について検索した。p53 は点突然変異を見るためにサンガー法にて検索した。これは抽出した DNA をもとに p53 遺伝子の exon5 から 8 を PCR で増幅し、カラムにて精製する。蛍光色素をラベルしたプライマーを用いてシーケンス反応後、尿素を含む 6%アクリルアミドゲルを用いたオートシーケンサーで電気泳動する。変異を有する場合、正常と異なる位置にピークが出現する。bc1-2 はサザンブロットハイブリダイゼーション法にて行った。c-myc はスロットブロットハイブリダイゼーション法にて行った。p53 点突然変異は、8 例の悪性星細胞腫で 4 例 (50%) に異常がみられ、このうち 2 例が再発である。この再発 2 例は 10 年以上前に線維性星細胞腫 (grade II) で手術がなされ、放射線化学療法を受けている。残りは一例は膠芽腫として再発した。線維性星細胞腫 1/4、稀突起膠腫 5 例は異常を認めない。膠芽腫では 5/16 (31.2%) に異常がみられ、再発例は 1 例であるが、この症例は 15 年前には線維性星細胞腫で、放射線化学療法を受けている。p53 点突然変異の出現と MIB-1 による増殖能との関係は見られなかった。p53 点突然変異は星細胞腫の悪性化の指標になる可能性がある。転移性脳腫瘍では 1/2 に異常が見られた。bc1-2 再構成、c-myc 遺伝子増幅ではこれらの 52 例においてはいずれも異常が見られなかった。

#### IV 考察

1. Photon radiosurgery system (PRS) を用いた脳腫瘍の治療症例の臨床及び病理学的検索この PRS による放射線治療システムは、最高 50keV までいろいろなエネルギー・レベルで X 線を発生することができる。しかし減衰速度が速いため正常組織への線量は低くなる。さらに最高 40  $\mu$ A までいろいろな電流で動作することができ、組織に対する最高放射線量率は、針の先端部から 15mm 離れた箇所で一時間あたり 40Gy の照射が可能である。これは放射線線量率が高いといわれるラジオアイソトープによるものより数桁も高い。さらに 5mm の部位では 15 分間の照射で約 300Gy 以上の線量が照射できる。その結果、治療時間は通常、1 時間以内である。今回の症例で経過観察が可能である症例と PRS 使用以前の治療と比較検討した。悪性星細胞腫 24 例では非 PRS 群の平均生存期間は 30.1 ヶ月であるが、PRS 群はそれより延長している。膠芽腫では PRS 群では 19.9 ヶ月であり、非 PRS 群では 14.3 ヶ月である。このように悪性星細胞腫 (AA) において PRS 照射群は PRS 非照射群と比較して有意に生存率が高かった。GBM において、PRS 照射群の生存率 (9.9 ヶ月) は、PRS 非照射群生存率 (14.3 ヶ月) との間に統計学的有意差は認めなかった。本治療での明かな急性期合併症は認めなかった。慢性期合併症として通常の放射線照射と同様に石灰化や照射部位の嚢胞性変化、腫瘍摘出部位周辺の浮腫が認められた。再発所見を呈して再手術がなされた症例では放射線壊死像と腫瘍再発所見が混在していた。嚢胞形成の症例では一部は保存的治療にて嚢胞縮小が認められた。PRS は初発 AA に対して生存期間延長に有効な補助療法と考えられた。GBM の局所制御には効果を認めたが生存期間延長は効果を認めなかった。再発時の摘出組織の検討では大部分は灰白色で、石灰化、嚢胞形成が見られ、一部分に gliosis がみられた。MIB-1 値は初回より低下し、平均 5.7% で、最高が 7.9% であった。膠芽腫では一例は 25%、他は 2.5% である。このように 7 例の再手術例では膠芽腫の一例のみが強い増殖能を呈したが、その他の 6 例は石灰化、壊死、血管の硝子化をきたし、放射線壊死の所見を呈した。

#### 2. 5-ALA と術中 MRI を用いた神経膠腫の可視化による全摘出術の医試みと摘出組織の免疫組織化学的検討

腫瘍に選択的に蓄積する薬剤を用いての術中診断は 1940 年代より進められてきたが、これまでの薬剤では脳血管閉塞、体内蓄積時間や腫瘍特異性に問題があり臨床応用までには至っていない。5-ALA は Heme 合成過程に生成される生体内物質と同一の構造をとり、ミトコンドリア内で酵素の働きにより PpIX へと変換される。この PpIX に紫外光を照射することにより蛍光発色することが知られている。現在のところ集積機序は明らかになっていないが、種々の腫瘍において腫瘍細胞に特異的に PpIX が蓄積することが知られつつあり、皮膚癌、口腔癌、気管支癌、膀胱癌など様々な分野での光診断法としての応用が始まっている。脳腫瘍においてこれまで Stummer らが 52 例の glioblastoma において蛍光部位から採取された組織に対して組織特異性 (specificity) 99~100%、組織感受性 (sensitivity) 85% と報告している。金子らの報告では malignant glioma で組織特異性 100%、組織感受性 (false positive) 60% と蛍光発色部の腫瘍の存在はほぼあきらかとされている。我々は術中 MRI を用いたナビゲーションを用いて、Gd にて造影効果を受ける部位の摘出を行った後、摘出腔の PpIX 発光を観察することにより残存腫瘍を確認し摘出するという方法に

て腫瘍摘出を行っている。肉眼的に正常脳との区別の困難な Glioma において腫瘍細胞をリアルタイムで識別可能となる術中診断法は摘出率の向上のみならずその後の生存率まで向上させると考えられる。今回の我々は、発光強度と病理組織の関連性を中心に検索を行った。5-ALA による発光については、初発の high grade glioma において Gd にて造影効果を示す症例では全例蛍光発色が観察された。これに対し Gd での造影効果を示さない症例では 5-ALA での発光も認められなかった。病理学的検索ではどちらの症例でも核異型性、血管内皮の増殖、壊死の存在など典型的 glioblastoma の特徴を有し Mib-1 index も 20% を超える高い増殖能を有していた。以上より、腫瘍細胞における増殖能と蛍光発色には関連は少ないと考えられた。蛍光発色を呈するための条件としては血流を介した 5-ALA の腫瘍内への取り込み、PpIX への腫瘍細胞内への代謝、PpIX の腫瘍内濃度の増加が必要である。造影剤が腫瘍内に取り込まれない機序と同様に腫瘍血管における血管壁の透過性に起因する可能性のほか、細胞内の酵素量などの代謝メカニズムに起因する可能性もあり今後の検討課題である。これまでに正常脳も含めて一塊として摘出された組織において移行部の発光の記録および病理学的検索が可能であった症例は 3 例である。すべての症例で正常脳側での発光は見られず、弱い発色から次第に蛍光強度が増強することが確認されており、これら組織では正常脳から次第に腫瘍細胞数が増加する像が確認された。神経膠腫の移行部には反応性の gemistocyte などの異型細胞が多く観察されている。Oligodendroglial component を有していた症例では、移行部に近づくに従い空胞形成を伴った腫瘍細胞の増加も認めている。MIB-1 index によるとこれら移行部位での腫瘍細胞の増殖能は低レベルであった。以上より 5-ALA による発光強度は腫瘍細胞の密度に依存する可能性が示唆された。移行部正常脳側においては腫瘍細胞密度が少ない場合には肉眼的に蛍光発色が観察できない部位も存在することが明らかになった。金子らは同様に発光していない腫瘍周囲組織中に腫瘍細胞の存在した例は 61 サンプル中 25 サンプル (41%) と報告している。すなわち、5-ALA による発光が見られなくても腫瘍細胞が存在すること (false negative) はあり得ると考えられる。5-ALA を用いた蛍光診断法の主要な目的は、正常脳との境界部位にて蛍光発色を指標とする正確な腫瘍摘出を可能とするものである。我々は術中 MRI を用いて髄液流出や腫瘍摘出に伴う brainshift に対し MRI 画像を update しての navigation を用いた腫瘍摘出を行っている。しかし、時間の経過による造影剤の腫瘍周囲への染み出しによる false positive や造影剤集積部位の摘出を行った後の残存腫瘍の存在部位確認のためには、術中蛍光診断は大きな役割を担うと考えられる。これまでの結果からは発光を呈した部位に腫瘍細胞の存在する確率はほぼ 100% に近いものであり、蛍光診断を用いることにより積極的な腫瘍の摘出が可能になることが示唆された。しかし、蛍光発光していない領域に腫瘍細胞の存在することも明らかであり、肉眼的観察に加えより感度の高い発光強度定量化や組織内 PpIX の定量化による詳細な検討が必要と考えられる。

### 3. 脳腫瘍の遺伝子異常と臨床経過との相関についての研究

神経膠腫における遺伝子変化は p53 遺伝子の変異、EGFR (epidermal growth factor receptor) の変化、増幅などが知られている。これらの臨床的意義はまだまだ確立していないが、腫瘍診断、治療法、予後因子、腫瘍発生の背景因子などに関与しているのではないかと考えられている。神経膠腫 33 例、髄膜腫 16 例、転移性脳腫瘍 3 例の腫瘍について

凍結標本を用いて、p53 点突然変異、bcl-2 再構成、c-myc 遺伝子増幅について検索した。p53 点突然変異は、8 例の悪性星細胞腫で 4 例（50%）に異常がみられた。p53 点突然変異の出現と MIB-1 による増殖能との関係は見られなかった。p53 点突然変異は星細胞腫の悪性の指標になる可能性がある。bcl-2 再構成、c-myc 遺伝子増幅ではこれらの 52 例においてはいずれも異常が見られなかった。遺伝子異常の検索ではさらに染色体 1 番の欠失と 10 番の保持がグリオーマの中でも化学療法に高い感受性を示す乏突起神経膠腫（oligodendroglioma）である傾向が高い。組織学的には最も悪性なグリオーマである神経膠芽腫において、p53 の異常と染色体 1 番の欠失は同時に起こることは無く、それぞれが、星細胞腫、および乏突起神経膠細胞由来の腫瘍であることを示唆している。

## V 研究成果の発表

- 1) 久保長生、村垣善浩、伊関 洋、堀 智勝、高倉公朋：  
Photon Radiosurgery System (PRS) による術中局所放射線治療を併用した  
星細胞系腫瘍の治療成績—第 3 報—定位的放射線治療 4: 85-89、2000
- 2) 光山哲滝、糟谷英俊、久保長生、平澤研一、堀 智勝、  
1 歳 8 ヶ月の左シルビウス裂内髄膜腫、脳神経外科 28 (5): 459-464、2000
- 3) Asano Kenichiroh, Sobata Eiji, Yamazaki Kazuharu, Kubo Osami,  
Malignant Melanoma Arising From the Sphenoidal Sinus  
—Case Report—Neurologia medico-chirurgica、40 (6) 329-333、2000
- 3) 久保長生、村垣善浩、伊関 洋、堀 智勝、高倉公朋  
携帯型組織内 X 線照射装置による脳腫瘍に対する術中照射法  
東京女子医科大学雑誌 70 (4)、58-62、2000
- 4) Nagai Mariko, Ichimiya Shingo, Ozaki Toshinori, Seki Naohiko, Mihara  
Motohiro, Furuta Shigeyuki, Kubo Osami, Takakura Kintomo  
,Hori Tomokatsu, Nakagawa Akira  
Identification of the full-length KIAA0591 gene encoding a novel  
kinesinrelated protein which is mapped to the neuroblastoma suppressor gene  
locus at lp36. 2, International J. of Oncology: 16:907-916, 2000
- 5) 野波ひろ子、東志保、久保長生、意識障害患者の場合(1)  
—術前・術後の管理—BRAIN NURSING. 16 (8) 30-34、2000
- 6) Takakura Kintomo, Kubo Osami  
Treatment of Malignant Brain Tumors,  
Japan. J. cancer chemotherapy, Supplement:27:449-453, 2000
- 7) Asano Kenichiroh, Sodaata Eiji, Yamazaki Kazuharu, Kubo Osami  
Malignant Melanoma Arising the Sphenoidal Sinus—Case Report—  
Neuro 1. Med Chir (Tokyo), 40: 329-334, 2000
- 8) 久保長生、村垣善浩、氏家弘井澤正博、堀智勝  
60 例の頭蓋咽頭腫の増殖能および浸潤能からみた治療評価  
Biology and treatment of 60 cases of craniopharyngioma  
脳腫瘍の外科手技—スタンダードと新しい展開 : 51-58, 2000

- 9) Asano Kenichiroh, Kubo Osami, Tajika Yasuhiko, Takakura Kintomo,  
Suzuki Shigeharu  
Expression of cadherin and CSF dissemination in malignant astrocytoma tumors  
Neurosurg Rev 23:39-44, 2000
- 11) 光山哲滝, 氏家弘, 久保長生, 川俣貴一, 岡見修哉, 堀智勝  
STA-MCA 吻合術を行ったのちに trapping を行った細菌性脳動脈瘤の 1 例  
脳卒中の外科 28: 338-392, 2000
- 12) Takakura K:  
Radiosurgery for metastatic brain tumors.  
Crit Rev Neurosurg 9: 387-393, 2000
- 13) 村垣善浩、久保長生、伊関 洋、今村 強、丸山隆志、堀 智勝:  
Navigation を用いた PRS 術中照射によるグリオーマ治療の工夫:  
Neuro-oncology、10: 64-69. 2000
- 14) 村垣善浩: Open MRI と PRS ナビゲータ: 医学のあゆみ 195(4): 241-242, 2000  
15) 井沢正博、高倉公朋: Gamma Unit-転移性脳腫瘍  
脳神経外科 Advanced Praactice 1: 定位的放射線治療, 58-63, 2000
- 16) 村垣善浩: Photon Radiosurgery System:  
脳神経外科 Advanced Praactice 1: 定位的放射線治療. 124-135, 2000  
17) 久保長生、溝江純悦、高倉公朋: 重粒子線治療-脳腫瘍  
脳神経外科 Advanced Praactice 1: 定位的放射線治療, 142-145, 2000
- 18) Isoo A, Ueki K, Ishida T, Yoshikawa T, Suzuki I. Sasaki T, Kirino T:  
Langerhans cell histiocytosis limited to the pituitary-hypothalamic axis.  
Neuro 1 Med Chi r (Tokyo) 40: 532-535, 2000
- 19) 川原信隆、久米春喜、植木敬介、三島一彦、佐々木富男、桐野高明: von  
Hippel-Lindau 病に合併した内リンパ嚢腫瘍(endolymphaticsac tumor)の一例  
脳神経外科速報 10:741-744, 2000
- 20) Kurita H, Segawa H, Ichi S, Ueki K, Tago M, Shin M, Kirino T:  
Radiosurgery of meningeal melanocytoma: case report. J Neuro-Onc 46:57-61,  
2000
- 21) Sayuki Kanamori, Hiroyuki Konl, Takahiro Nobukuni, Sachio Nomura,  
Kokichi Sugano, Shoji Mashiyama, Toshihiro Kumabe, Takashi Yoshimoto, Mark  
Meuth,  
Takao Sekiya and Yoshinori Murakami: Microsatellite instability and the PTEN1  
gene  
mutation in a subset of early onset gliomas carrying germline mutation or  
promoter  
methylation of the hMLH1 gene, Oncogene 19. 1564-1571. 2000
- 22) Oshihiro KUMABE, Nobukazu NAKASATO, Takashi INOUE, and Takashi YOSHIMOTO  
Primary Thumb Sensory Cortex Located at-the Lateral Shoulder of the Inverted  
Omega-shape on the Axial Images of the CentmI Sulcus.

- Neuro 1 Med Chip (Tokyo) 40. 393~403, 2000
- 23) Hiroaki Shimizu, Toshihiro Kumabe, Reizo Shirane, and Takashi Yoshimoto  
Correlation between Choline Level Measured by Proton MR Spectroscopy and Ki-67 Labeling Index in Gliomas AJNR Am J Neuroradiol 21:659-665.2000
- 24) Asano. K., Sabata E., Kubo. O.:  
Subepicranial Varix Mimicking Sinus Pericranii: Usefulness of Three-Dimensional Computed Tomography Angiography and Bone Window Computed Tomography-Case Report-  
Neurologia medico-chirurgica 40: 467-471、2000
- 25) 井上龍也、村垣善浩、丸山隆志、山根文孝、岡田芳昭、久保長生、堀 智勝  
放射線誘発髄膜腫と考えられる2症例, Neuro-Oncology 10: 109-113、2000
- 26) 丸山隆志、村垣善浩、町田隆一、大野忠夫、西條薫、久保長生、堀 智勝  
治療に難渋している脳幹部膠芽腫の一例; Neuro-Oncology 10: 16-21、2000
- 27) 大森凡恵、加藤慶子、野村馨、迫村康成、久保長生、高野加寿恵  
定型的な身体徴候に乏しく心機能低下が著明であった Cushing 病 (巨大腺腫) の一例  
ホルモンと臨床 9: 777-781、2001
- 28) 久保長生、村垣善浩、丸山隆志、伊関 洋、堀 智勝、高倉公朋  
脳腫瘍の術中放射線治療神経研究の進歩 45: 679-686、2001
- 29) 堀 智勝、平 孝臣、小林智範、久保長生  
痛みと痙攣に対する後根進入部遮断術神経研究の進歩 45: 639-650、2001
- 30) 久保長生、村垣善浩、丸山隆志、伊関 洋、堀 智勝  
グリオーマに対する PRS (Photon radiosurgery system) 治療、  
Brain Medical 13: 264-269、2001
- 31) 李秀玲、久保長生、田鹿安彦、堀智 勝、高倉公朋  
Histopathological parameters Predicting recurrence and malignant transformation  
of adult low-grade astrocytomas with special reference to MIB-1 and p53 immunohistochemistry  
東京女子医科大学誌 71: 331-339、2001
- 32) 今村 強、久保長生、村垣善浩、氏家弘、堀 智勝  
頭蓋咽頭腫の免疫組織化学的検索による増殖能および浸潤能  
ホルモンと臨床 75-77、2001
- 33) 佐々木久里、清水夕貴、氏家弘、久保長生、堀 智勝  
脳幹部 thrombosed A VM の一例 脳外 29: 653-657、2001
- 34) 久保長生、石崎律子、川俣貴一、堀智 勝: ラトケ嚢胞を合併した下垂体腺腫の臨床病理像、ホルモンと臨床夏季増刊号: 48-52、2001
- 35) 久保長生、村垣善浩、伊関 洋、堀智 勝  
Photon Radiosurgery System(PRS)、clinical neuroscience、19: 339-341、2001

- 36) 久保長生、村垣善浩、丸山隆志、今村 強、伊関 洋、堀智 勝  
局所放射線照射 (PRS) 治療後の悪性星細胞系腫瘍の病理組織学的検討  
定位放射線治療 5: 61-66、2001
- 37) 久保長生: 脳腫瘍患者に対する術前術後のご法度, Brain Nursing, 17: 34-42、2001
- 38) 村垣善浩、伊関 洋、丸山隆志、川俣貴一、高倉公朋、堀 智勝  
術中オープン MRI によるリアルタイムナビゲーションの臨床  
(インテリジェント手術室での高度医療) 月間新医療 6: 82-85、2001
- 39) 村垣善浩、平澤研一、山根文孝、今村 強、丸山隆志、久保長生、堀 智勝  
長期硬膜下電極埋め込みによる mapping を利用した eloquent area 近傍 glioma 摘出術  
Advanced Technology を用いた脳腫瘍の外科 140-148、2001
- 40) 天野耕作、村垣善浩、川俣貴一、石崎律子、伊関 洋、高倉公朋、堀 智勝  
術中 MRI (OpenMRI) を用いた脳腫瘍摘出術の初期経験  
Advanced Technology を用いた脳腫瘍の外科 171-176、2001
- 41) 高倉公朋、村垣善浩、伊関 洋、久保長生、堀 智勝  
21 世紀に向けた新しい脳神経外科手術室 ;  
Advanced Technology を用いた脳腫瘍の外科 2-10、2001
- 42) 村垣善浩、氏家 弘、大野雅之、久保長生、堀 智勝 : Optic Nerve Arteriovenous Malformation Causing Optic Apoplexy: Neurosurgery, 51: 1075-1078, 2002
- 43) 植木啓介、西川 亮、中里洋一、廣瀬隆則、平戸純子、船田信明、藤巻高光、久保長生、  
井出隆文、臼井正明 : Correlation of Histology and Molecular Genetic Analysis of 1p, 19q, 10q, TP53, EGFR, CDK4, and CDKN2A in 91 Astrocytic and Oligodendroglial Tumors: Clinical Cancer Research: 8: 196-201, 2002
- 44) 久保長生 : 頭蓋内原発性悪性リンパ腫 ; CLINICAL NEUROSCIENCE 20: 12-13, 2002
- 45) 久保長生、高倉公朋 : 脳腫瘍一神経膠腫 (モノクローナル抗体療法)  
日本臨床 : 60, 497-503, 2002
- 46) 久保長生、天野耕作、川俣貴一、日山博文、村垣善浩、堀 智勝  
胚細胞性腫瘍における髄液中胎盤性アルカリフォスファターゼ (PLAP) 値と組織像との相関 : 日本内分泌学会雑誌, 78: 43-45, 2002
- 47) 田中雅彦、久保長生、川俣貴一、日山博文、村垣善浩、丸山隆志、河本竹正、堀智勝 :  
交叉・視床下部 pilocytic astrocytoma の臨床病理学的検討、  
日本内分泌学会雑誌 : 78、81-84、2002
- 48) 川俣貴一、伊関 洋、久保長生、上川秀士、堀 智勝 : 非機能性巨大下垂体腺腫に対する経鼻的摘出術 : 日本内分泌学会雑誌、78: 114-116、2002
- 49) 伊関 洋、村垣善浩、川俣貴一、丸山隆志、杉浦 円、谷口拓樹、南部恭二郎、高倉公朋 : 脳神経外科におけるロボティクス・サージェリーの現状と将来、  
臨床放射線 47: 431-439、2002
- 50) 岡見修哉、川俣貴一、久保長生、山根文孝、河村弘庸、堀 智勝  
Infantile Gliosarcoma: a case and a review of the literature.

- Childs Nerv Syst 18 351-355、2002
- 51) 川俣貴一、久保長生、上川秀士、堀 智勝：  
Ectopic clival craniopharyngioma：  
Case report. Acta Neurochir (Wien) 144: 1221-1224、2002
- 52) 伊関 洋、村垣善浩、丸山隆志、川俣貴一、堀 智勝、高倉公朋  
術中 MRI の応用： Clinical Neuroscience 20: 834-835、2002
- 53) 伊関 洋、村垣善浩、丸山隆志、川俣貴一、杉浦 円、南部恭二郎、  
苗村 潔、堀智 勝、高倉公朋、腫瘍摘出手術に必要な検査法  
—術中検査—脳神経外科ジャーナル脳 11: 5 08-514、2002
- 54) Hiyama H., Kubo O., Kawamata T., Ishizaki R., Hori T.:  
Expression of Cyclin Kinase Inhibitor p21/WAF1 Protein in Pituitary Adenomas:  
Correlations with Endocrine Activity, but not Cell Proliferation,  
Acta Neurochir (Wien)、144:4 81-488、2002
- 55) Yamane H., Okada Y., Hirasawa K., Kondo S., Muragaki Y., Iseki H. Hori T.:  
Brain temperature measurements during speech in patients with brain tumors:  
new methods for identification of the speech area in intraoperative brain  
mapping. Int. Congress. Series in Recent advances in human brain mapping、  
1232: 2 97-302、2002
- 56) 伊関 洋、村垣善浩、丸山隆志、杉浦 円、谷口拓樹、南部恭二郎、堀 智勝  
脳神経外科におけるロボティックスージェリーの現状と将来：  
臨床放射線 47: 431-439、2002
- 57) 伊関 洋、村垣善浩、丸山隆志、川俣貴一、堀 智勝、高倉公朋  
術中 MRI の応用 Clinical Neuroscience、20: 834-835、2002
- 58) 伊関 洋、村垣善浩、平 孝臣、川俣貴一、丸山隆志、南部恭二郎、  
堀 智勝、高倉公朋、  
New possibilities for stereotaxis. Information-guided stereotaxis.  
Stereotactic Functional Neurosurgery、76: 159-167、2002
- 59) 村垣善浩、久保長生、丸山隆志、田中雅彦、日山博文、伊関 洋、  
高倉公朋： 悪性神経膠腫に対する局所放射線治療 (PRS) の長期治療成績：  
Neuro-oncology、12: 83-87、2002