

悪性脳腫瘍に対する個別化医療を目指した トランスレーショナル研究

立 石 健 祐

横浜市立大学大学院医学研究科 脳神経外科学

要 旨: 中枢神経系悪性腫瘍は、その発生頻度は疫学的に決して高くないものの、疾患によっては予後への影響も大きく、また病態に応じて後遺症につながる重大な脳機能障害をもたらす。例えば代表的脳悪性腫瘍である膠芽腫（グリオブラストーマ）では、標準治療は確立されているものの、平均生存期間は15ヶ月未満であるように、悪性腫瘍全体を見渡しても最も治療困難な疾患の一つとして知られている。また高い浸潤能や増殖能などの腫瘍細胞が有する特性により麻痺や意識障害などの重篤な脳機能障害が生じる。このような難治性腫瘍に対する治療成績の改善のためには既存のアプローチとは異なる革新的な治療法の確立が不可欠である。我々は、中枢神経系腫瘍の治療成績を改善させることを目指して現在と未来の両軸を意識した研究を行っている。具体的には現行の治療を行っている患者さんに対しては、分子生物学的視点に基づくより論理的な治療法を提案・実行するとともに、未来の患者さんに対しては、将来の独創的治療法の開発を目指している。この命題を達成するために、臨床とラボを繋ぐトランスレーショナル研究体制を構築し現在活動している。本稿では自身らの中枢神経系悪性腫瘍に対するトランスレーショナル研究概要について成果を交えつつ、現状と課題について考察を図る。

Key words: 悪性脳腫瘍 (malignant brain tumors), 個別化医療 (precision medicine), トランスレーショナル研究 (translational research)

はじめに

近年トランスレーショナル (translational, TR) 研究、リバース TR 研究という研究手法が医学研究の分野で注目されている。一般的に医学における TR 研究とはラボにおける研究成果を臨床に橋渡しすることを目指した研究を指し、細胞株を用いた実験や実験動物を用いた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図ることを目指しており、例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などがこれに含まれる。これら TR 研究とリバース TR 研究を効率よく組み合わせることで、例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つなげる資料と

して活用し、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的な研究を促進・成熟させ、臨床応用への加速化が期待できる。

例えば創薬を一つの例として挙げると、従来の研究手法で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、非効率な面もあり非常に長い時間を要することが問題となっていた。例えば膠芽腫 (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大規模試験で示されるまで実に20年近くの年

月を要している^(1, 2)。このようなスピード感では急速に進歩する医学や附随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きた。これに対して前述のTR研究、リバースTR研究手法を駆使し、更には革新的医薬品の実用化を促進させる国家的な戦略が加わったことで、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、更には臨床応用の加速化を図ることが可能になりつつある。例えば脳腫瘍においても、新たに同定された遺伝子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が期待できる。

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 *isocitrate dehydrogenase (IDH)* 変異を挙げる。この遺伝子異常は20,000以上の遺伝子に対し、全てのエクソンを Sanger sequencing 法という手法を用いて解析するという途方も無い労力を通じて見出された成果である (リバースTR研究)。この研究により、*IDH* 変異は若年発生のGBMに多く存在し、かつその変異を有する患者の生命予後は野生型と比較して比較的良好であることが報告された⁽³⁾。その後大規模遺伝子解析により、この *IDH* 変異は低悪性度 glioma 及び、悪性転化してGBMに至った glioma 症例の約9割に存在し、一方通常のGBMにおいては皆無であることが判明した⁽⁴⁾。この結果から、病理学的に一括に診断されるGBMの中にも全く異なる機序により発生する腫瘍が存在することが明らかになった。これに対して近年では、次世代シーケンサーを用いることで極めて短時間に全遺伝子解析が可能になったよう

に、技術革新が研究スピードを著しく加速させている。これらの技術基盤は例えば腫瘍細胞内に蓄積した遺伝子異常の序列まで推測することが可能となっており、その中で *IDH* 変異は例外なく glioma の最も初期に認められる遺伝子異常であることが判明している (リバースTR研究)。またTR研究により、*IDH* 変異は細胞内に2-hydroxyglutarate (2-HG) という悪性代謝産物と呼ばれる蛋白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、このエピゲノム変化が腫瘍の発生に重要な役割を果たすことが明らかになっている^(5, 6)。このように *IDH* 変異が glioma 細胞に及ぼす生物学的機序が急速に解明され、その後変異型 *IDH* 阻害剤やワクチンの開発に繋がり、現在治験が世界各国で行われている⁽⁷⁻¹⁰⁾。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数年と上述の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がもたらした恩恵によるものと考えられる。

1. 我々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、我々がラボにて行っている悪性脳腫瘍研究の概要を提示する (図1)。研究の具体的な目標として、悪性脳腫瘍の病態解明とともに、悪性脳腫瘍の患者さんに対する個別の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

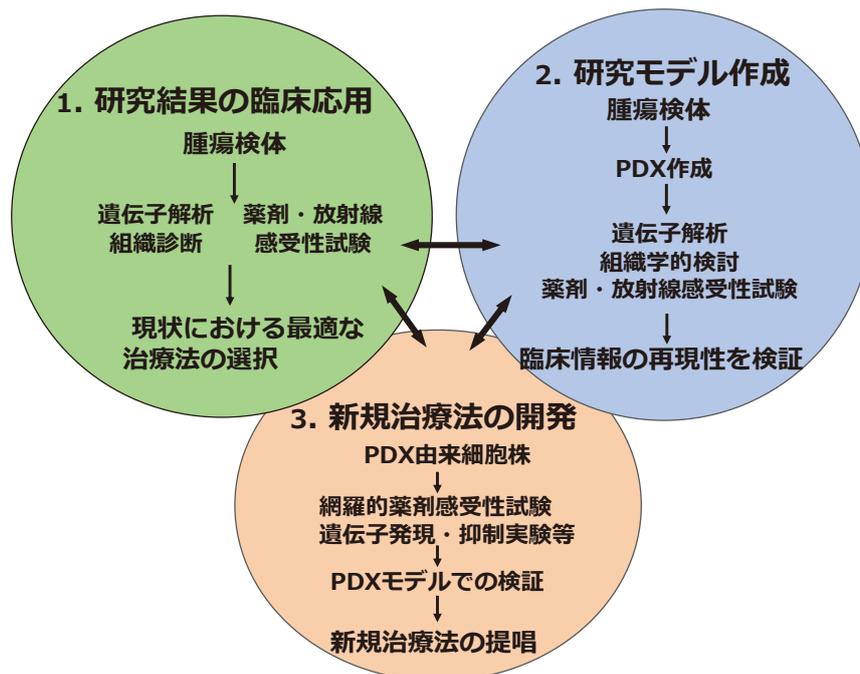


図1：我々のラボにおける現在・将来を見据えた脳腫瘍トランスレーション研究概要

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我々は、横浜市立大学ヒトゲノム・遺伝子研究等倫理委員会及び動物実験委員会承認のもと (IRB no. A210300004及びFA21-025), 手術にて採取された病変から病理診断用の検体を確保するとともに、腫瘍検体からDNAを抽出し、本学における先進医療推進事業を通じて既知の遺伝子異常の有無を評価し (リバースTR研究), 最新の国際的な診断規約に基づく統合診断を行っている。また一部の余剰検体を用いて、将来の研究を行うための凍結検体を採取するとともに、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 (先進医療推進事業を活用したTR研究), 得られた結果を臨床へ還元している。同時にヒト由来脳腫瘍細胞株 (patient-derived xenograft, PDX) の作成をルーチンで試みている (TR研究)。樹立したPDXからDNA等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や治療標的分子を探索する (リバースTR研究)。これらの研究成果から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)。本学における成果としてこれまでに200例を超える症例から脳腫瘍細胞株の樹立に成功し、これらを臨床・研究活動に活用している。

例えばIDH変異 gliomaは星細胞腫 (diffuse astrocytoma, DA) と乏突起膠腫 (oligodendroglioma, OD) に大別され

るが、DAではIDH変異の他に *tumor protein p53 (TP53)* 変異, *ATRX chromatin remodeler (ATRX)* 変異を高頻度に有することが知られている。しかしながらDAがどのように悪性化を引き起こしGBM様の病態に移行していくかなど、生物学的な腫瘍進展機序は永らく不明であった。これらの病態を解明すべく我々はPDXの樹立にこだわった仕事を継続しており、これまでに世界最多レベルのIDH変異 gliomaのPDXモデル樹立に成功している^(11,12)。そこでPDX形成の可否が臨床像とどのように関連性を有するか検討を行った。PDX樹立例、非樹立腫瘍に対して遺伝子解析を行ったところ、PDX樹立例では上記の遺伝子異常に加えて *platelet-derived growth factor receptor alpha (PDGFRA)* 増幅や *MET proto-oncogene (MET)* 増幅などの第3の遺伝子異常 (tertiary mutation) が存在することが判明し、更にこれらの遺伝子異常を有する患者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DAの増悪機序が明らかになるとともに、この病態に対する分子標的治療の可能性が見いだされた⁽¹²⁾。更に同様の手法をODに対しても検討したところ、分子遺伝学的に示されているIDH変異、染色体1番19番共欠失、*telomerase reverse transcriptase (TERT)* 変異に加え、*phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha (PIK3CA)* 変異などの tertiary mutation の存在が病態の重要な増悪要因となること、またこれらの遺伝子異常は重要な治療標的となることを明らかにした⁽¹¹⁾ (図2)。他にも、中枢神経原発悪性リンパ腫に対しては、多施設共同遺伝子解析やPDXモデルの作成を通じて、NF-KB経路の活性化に

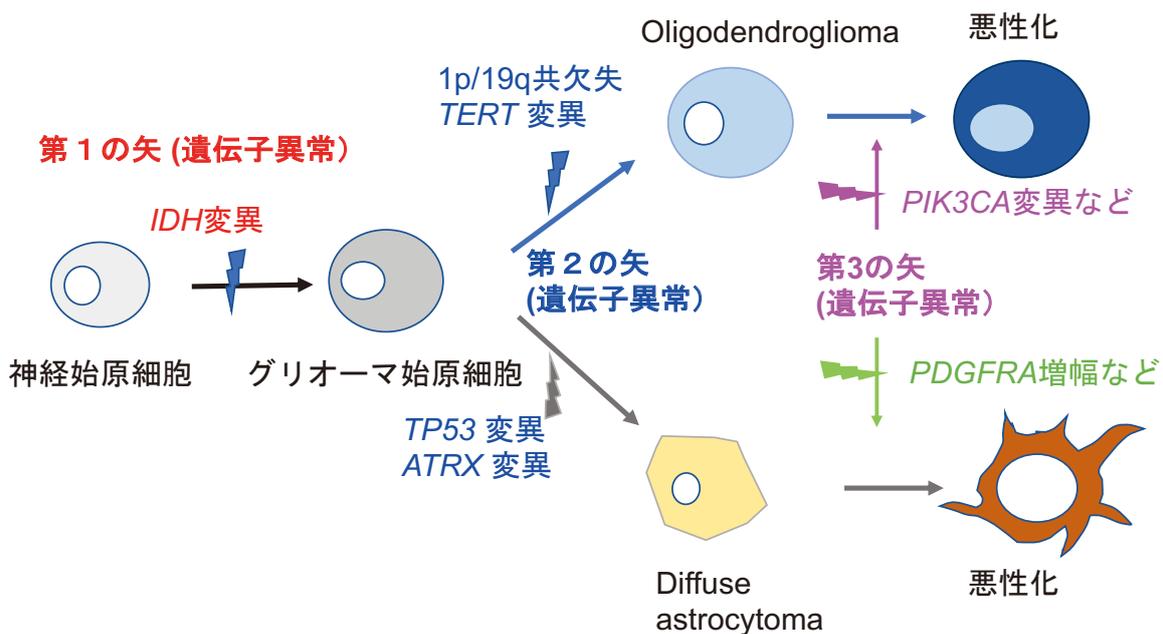


図2：自験PDXモデルを通じて明らかになったグリオーマ悪性転化機構

関わる遺伝子異常が腫瘍増殖に関わる機構として極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てきた^(13,14)。

一方で樹立した再現性の高い研究素材を有効活用することで、臨床では検証困難な仮説を高い信憑性をもって立証することが可能となる。例えば*IDH*変異 glioma に対する治療標的はこれまで*IDH*変異そのものであると考えられてきた。しかしながら*IDH*変異は一度腫瘍が形成された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る^(15,16)。この臨床結果は我々がPDXを用いて行ったTR研究に基づき提唱した理論と概ね一致するものである⁽¹⁵⁾。これに対して*IDH*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⁽¹⁷⁾。例えば我々はこれまでに、生体維持に必須の酵素である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⁽¹⁵⁾。またこの作用は glioma の標準治療薬であるテモゾロミド (TMZ) と併用することでより強力な抗腫瘍効果を発揮することが明らかになった⁽¹⁸⁾。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、TR研究により見出された^(19,20)。同時に研究成果を通じて克服すべき課題も浮き彫りとなっている。例えば上述の薬剤 (NAMPT 阻害剤) には全身的な毒性の問題があり、事実我々の動物モデルでも重篤な副作用を経験している。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ことから、脳局所投与方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確認された⁽²¹⁾。このような研究成果は、例えば*IDH*変異の術中判定法の改良や創薬化が進むことで、遺伝子異常を標的としたより個別化な治療法として手術を含めた全体の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、生命予後は極めて不良である。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が開発が進んでいる。他方、我々は組織学的に壊死と微小血管増生を特徴とするGBM内に存在する低酸素環境に着目し、低酸素環境を反映する分子イメージング法 (Cu-ATSM PET imaging) を、リバースTR研究手法を通じて報告してきた^(22,23)。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示され⁽²⁴⁾、GBM移植動物モデルにおいて抗腫瘍効果が明らかになったことから、前述の分子イメー

ジング結果と合わせ、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た。これらの成果を踏まえて現在臨床研究 (phase 1 study) が国立がん研究センター及び、神奈川県立がんセンターにて行われている。我々は本臨床研究に参加するとともに、腫瘍制御機序や局所治療の意義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TR研究を組み合わせて研究を進めている。

2. 臨床応用に向けた研究の課題

基礎研究と臨床の間にあるギャップの一因として、研究デザイン上の問題がある。例えば上述の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%再現することを意味するわけではない。例えば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。また腫瘍の形成には新生血管の形成が不可欠であるが、PDXモデルにおける腫瘍血管は動物由来であることが知られている。即ち、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もこのような研究手法に付随する問題も影響しているものと思われる。更に中枢神経系悪性腫瘍の最大の課題の一つに血液脳関門の存在が挙げられ、抗腫瘍効果を発揮する上で血液脳関門を通過する薬剤の開発が不可欠である。しかしながらこのような問題、課題が存在することを研究者は常に留意した上でラボから臨床への橋渡し (TR研究)、逆の臨床からラボへの橋渡し (リバースTR研究) の両輪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。

一方で実社会においては、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。このような問題を克服するためには、研究者としての独創性の高い視点を持ち合わせつつも社会ニーズとの乖離を常に意識し、時には是正を図る必要がある。例えば医学研究を行うにあたっては、社会が抱える問題や臨床上の根本的な問題点、さらには基礎研究の現状や課題をよく理解して研究テーマを構築する必要があり、その点からも臨床と基礎研究をつなぐバランスとしての臨床研究者 (いわゆる米国における M. D., Ph. D) の存在は重要である。加えて日本における研究の問題点として、如何に優れた基礎研

究成果を発表してもその後の開発競争で負けることが多い。財務面など国力の違いによるところに起因するのかもしれないが、基礎研究に専従するPh.Dの絶対数が少ないことも研究推進を弱める一つの要因であると思われる。本学においても国際競争を意識した組織力を構築することは、本学発の質の高い研究成果を多く発信する上で重要であると考えられる。加えて産学連携や医工連携を強化し、研究の裾野を広げることも不可欠である。組織力や附随する研究力を高める方策については大学を構成する多くの人々の英知に期待したいところである。

おわりに

中枢神経系悪性腫瘍の治療成績は現在の医療をもってしても未だ満足の得られるものではない。特にGBMのような極めて予後不良の疾患に対しては現行の治療の質を高める事だけでは解決の糸口を見出すことは困難である。そのため多角的かつ深いレベルで病態を捉え、理論に基づく革新的な治療法を見出し、それを提唱する事は社会にとっても意義深いことである。本稿では悪性脳腫瘍に対する我々の臨床、研究をつなぐ体制概要とその成果の一端を提示した。次世代の臨床の担い手となる若い先生方にとって、本稿を通じて医学研究の重要性を理解するきっかけが得られれば幸いである。

謝 辞

本研究成果を報告するにあたり、現ラボ (Neurosurgical-Oncology laboratory) を支える大学院生、臨床スタッフ、研究助手、学生諸君を始めとする同僚の皆様には深謝致します。また山本哲哉先生 (現脳神経外科教授)、故川原信隆先生 (前脳神経外科教授) を始め、研究自体の指導や自身を研究者に導いて頂いた先生方、更にはこれまでご指導頂いた横浜市立大学医学会に所属する全ての先生方にこの場をお借りして御礼申し上げます。

文 献

1. 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**(5): 789-792, 1985. doi 10.1038/bjc.1985.259.
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, *et al.*: Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*, **352**(10): 987-996, 2005. doi 10.1056/NEJMoa043330.
3. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC, Leary RJ, Angenendt P, *et al.*: An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science*, **321**(5897): 1807-1812, 2008. doi 10.1126/science.1164382.
4. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, *et al.*: IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*, **360**(8): 765-773, 2009. doi 10.1056/NEJMoa0808710.
5. Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, *et al.*: Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature*, **462**(7274):739-744, 2009. doi 10.1038/nature08617.
6. Xu W, Yang H, Liu Y, Yang Y, Wang P, Kim SH, *et al.*: Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenases. *Cancer Cell*, **19**(1): 17-30, 2011. doi 10.1016/j.ccr.2010.12.014.
7. Platten M, Bunse L, Wick A, Bunse T, Le Cornet L, Harting I, *et al.*: A vaccine targeting mutant IDH1 in newly diagnosed glioma. *Nature*, **592**(7854): 463-468, 2021. doi 10.1038/s41586-021-03363-z.
8. Mellingshoff IK, Ellingson BM, Touat M, Maher E, De La Fuente MI, Holdhoff M, *et al.*: Ivosidenib in Isocitrate Dehydrogenase 1-Mutated Advanced Glioma. *J Clin Oncol*, **38**(29): 3398-3406, 2020. doi 10.1200/JCO.19.03327.
9. Schumacher T, Bunse L, Pusch S, Sahm F, Wiestler B, Quandt J, *et al.*: A vaccine targeting mutant IDH1 induces antitumour immunity. *Nature*, **512**(7514): 324-327, 2014. doi 10.1038/nature13387.
10. Rohle D, Popovici-Muller J, Palaskas N, Turcan S, Grommes C, Campos C, *et al.*: An inhibitor of mutant IDH1 delays growth and promotes differentiation of glioma cells. *Science*, **340**(6132): 626-630, 2013. doi 10.1126/science.1236062.
11. Tateishi K, Nakamura T, Juratli TA, Williams EA, Matsushita Y, Miyake S, *et al.*: PI3K/AKT/mTOR Pathway Alterations Promote Malignant Progression and Xenograft Formation in Oligodendroglial Tumors. *Clin Cancer Res*, **25**(14): 4375-4387, 2019. doi 10.1158/1078-0432.CCR-18-4144.
12. Wakimoto H, Tanaka S, Curry WT, Loebel F, Zhao D, Tateishi K, *et al.*: Targetable signaling pathway mutations are associated with malignant phenotype in IDH-mutant gliomas. *Clin Cancer Res*, **20**(11): 2898-2909, 2014. doi 10.1158/1078-0432.CCR-13-3052.
13. Nakamura T, Tateishi K, Niwa T, Matsushita Y, Tamura K,

- Kinoshita M, *et al.*: Recurrent mutations of CD79B and MYD88 are the hallmark of primary central nervous system lymphomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*, **42**(3): 279–290, 2016. doi 10.1111/nan.12259.
14. Tateishi K, Miyake Y, Kawazu M, Sasaki N, Nakamura T, Sasame J, *et al.*: A Hyperactive RelA/p65-Hexokinase 2 Signaling Axis Drives Primary Central Nervous System Lymphoma. *Cancer Res*, **80**(23): 5330–5334, 2020. doi 10.1158/0008-5472.CAN-20-2425.
 15. Tateishi K, Wakimoto H, Iafrate AJ, Tanaka S, Loebel F, Lelic N, *et al.*: Extreme Vulnerability of IDH1 Mutant Cancers to NAD⁺ Depletion. *Cancer Cell*, **28**(6): 773–784, 2015. doi 10.1016/j.ccell.2015.11.006.
 16. Johannessen TA, Mukherjee J, Viswanath P, Ohba S, Ronen SM, Bjerkvig R, *et al.*: Rapid Conversion of Mutant IDH1 from Driver to Passenger in a Model of Human Gliomagenesis. *Mol Cancer Res*, **14**(10): 976–983, 2016. doi 10.1158/1541-7786.MCR-16-0141.
 17. Waitkus MS, Diplas BH, Yan H: Biological Role and Therapeutic Potential of IDH Mutations in Cancer. *Cancer Cell*, **34**(2): 186–195, 2018. doi 10.1016/j.ccell.2018.04.011.
 18. Tateishi K, Higuchi F, Miller JJ, Koerner MVA, Lelic N, Shankar GM, *et al.*: The Alkylating Chemotherapeutic Temozolomide Induces Metabolic Stress in IDH1-Mutant Cancers and Potentiates NAD⁽⁺⁾ Depletion-Mediated Cytotoxicity. *Cancer Res*, **77**(15): 4102–4115, 2017. doi 10.1158/0008-5472.CAN-16-2263.
 19. Miller JJ, Fink A, Banagis JA, Nagashima H, Subramanian M, Lee CK, *et al.*: Sirtuin activation targets IDH-mutant tumors. *Neuro Oncol*, **23**(1): 53–62, 2021. doi 10.1093/neuonc/noaa180.
 20. Nagashima H, Lee CK, Tateishi K, Higuchi F, Subramanian M, Rafferty S, *et al.*: Poly(ADP-ribose) glycohydrolase inhibition sequesters NAD⁺ to potentiate the metabolic lethality of alkylating chemotherapy in IDH mutant tumor cells. *Cancer Discov*, **10**(11): 1672–1689, 2020. doi 10.1158/2159-8290.CD-20-0226.
 21. Shankar GM, Kirtane AR, Miller JJ, Mazdiyasni H, Rogner J, Tai T, *et al.*: Genotype-targeted local therapy of glioma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **115**(36): E8388–E8394, 2018. doi 10.1073/pnas.1805751115.
 22. Tateishi K, Tateishi U, Sato M, Yamanaka S, Kanno H, Murata H, *et al.*: Application of ⁶²Cu-diacetyl-bis (N4-methylthiosemicarbazone) PET imaging to predict highly malignant tumor grades and hypoxia-inducible factor-1 α expression in patients with glioma. *AJNR Am J Neuroradiol*, **34**(1): 92–99, 2013. doi 10.3174/ajnr.A3159.
 23. Tateishi K, Tateishi U, Nakanowatari S, Ohtake M, Minamimoto R, Suenaga J, *et al.*: (⁶²Cu-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**(2): 278–284, 2014. doi 10.3174/ajnr.A3679.
 24. Yoshii Y, Matsumoto H, Yoshimoto M, Zhang MR, Oe Y, Kurihara H, *et al.*: Multiple Administrations of (⁶⁴Cu-ATSM as a Novel Therapeutic Option for Glioblastoma: a Translational Study Using Mice with Xenografts. *Transl Oncol*, **11**(1): 24–30, 2018. doi 10.1016/j.tranon.2017.10.006.

Abstract

TRANSLATIONAL RESEARCH FOR MALIGNANT BRAIN TUMORS

Kensuke TATEISHI

Department of Neurosurgery, Yokohama City University School of Medicine

Although central nervous system tumors are relatively rare, these tumors frequently have a poor prognosis and cause critical brain dysfunction. For instance, glioblastoma, one of the most common malignant brain tumors, is extremely difficult to treat, with patients having an average survival of less than 15 months, although there is a standard therapy. In addition, tumor characteristics, such as a highly proliferative and invasive nature, cause severe brain dysfunction, such as hemiparesis. To improve the outcomes of treatment for such intractable tumors, innovative treatment methods that are distinct from current therapeutic approaches are necessary. We have opened a research laboratory and have been doing translational research for malignant brain tumors to improve the treatment results of current and future brain tumor patients. In this paper, I introduce and discuss the current activities and challenges of our translational research for malignant brain tumors.

