

令和元年6月25日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10757

研究課題名(和文) 悪性脳腫瘍に対するVEGF阻害剤投与時の治療効果予測

研究課題名(英文) Prediction of VEGF inhibitor effect for malignant brain tumor

研究代表者

山崎 文之 (Yamasaki, Fumiyuki)

広島大学・病院(医)・講師

研究者番号：60444692

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：脳内病変のprofile analysisを行うためのソフトウェアを開発した。膠芽腫に特徴的なヒストグラムのprofile patternを見出した。また、造影部周囲に拡散強調画像で明瞭な高信号を呈する所見は膠芽腫に特異的かつ予後不良因子であることを報告した。Bevacizumabは嚢胞を有する悪性脳腫瘍に有効であること、画像反応と無関係に視路グリオーマの視野を改善することを報告した。多中心性グリオーマの発生はIDH1の遺伝子変異と無関係に起こること、diffuse midline gliomaの予後因子としてのEZH2を報告した。胚腫、小児及び成人の後頭蓋窩腫瘍の鑑別診断法を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性脳腫瘍の術前診断は、手術において生検術を選択すべきか摘出術を選択すべきか、または手術ではなく放射線治療を選択すべきか、化学療法を選択すべきか、これらの意思決定に重要な役割を担っている。すなわち、悪性脳腫瘍の診断精度の向上は臨床で極めて意義が高く、学術的、社会的意義が大きいと言える。今回、膠芽腫の正確な診断法、予後推定法と、成人及び小児の後頭蓋窩腫瘍の鑑別診断法を確立したことと、germinomaの新規診断法を確立したことの医学的意義は極めて大きい。

研究成果の概要(英文)：The presence of a nonenhancing peritumoral DWI high lesion (DNePDHL) was observed in 25% of glioblastoma patients, while it was conspicuously absent in patients with malignant lymphoma and metastatic brain tumors. Patients with DNePDHL had significantly early local (p=0.0467) and distant/dissemination recurrence (p<0.0001) and poor prognosis (p=0.0007). Histogram profile analysis also help for differential diagnosis of glioblastoma from other intracranial ring enhanced lesions. Evaluating ADC-MIN at b-4000 would be a useful tool for distinguishing posterior fossa tumors in both pediatric and adult patients. Lower ADC values and high lipid peaks detected on 1H-MRS are characteristics of germinomas.

The pathogenesis of multicentric gliomas is different from the mutant IDH1-R132H pathway. The expression of EZH2 is not associated with the PRC2 pathway and increases in patients with H3K27M-mutant diffuse midline glioma and a poor prognosis.

研究分野：脳神経外科

キーワード：glioblastoma brain metastasis tumefactive lesion brain abscess histogram analysis VEGF radiomics radiogenomics

1. 研究開始当初の背景

悪性脳腫瘍の鑑別診断は治療方針の決定の上で重要で、様々な画像を駆使して正確に診断を行い、手術、化学療法、放射線治療を含め、的確な治療を選択することが肝要である。また、従来、悪性脳腫瘍の画像診断では、ガドリニウム造影剤を注射して造影される腫瘍の大きさを計測することで病変の局在を確認し、化学療法などの治療効果を判定してきた。しかし、VEGF 阻害剤の登場により、治療中に腫瘍が造影されにくくなることで腫瘍の局在診断が困難となった。さらに腫瘍が造影されない状態に変化したまま増大する、いわゆる「pseudo-response」の問題が発生した。これは、VEGF 阻害剤は腫瘍による血管透過性の亢進を抑制するため、脳 MR 検査において悪性脳腫瘍が造影されないことに起因する。これに対して RANO criteria が作成され、T2/FLAIR 画像により pseudo-response を見極める試みがなされている。しかし、VEGF 阻害剤の抗浮腫効果により、早期の診断が困難なことも判明している。

近年、放射線診断において多数の情報を扱い、疾患の特徴を明確にして診断する radiomics のアプローチ、さらにゲノムの情報を加えた radiogenomics の研究が着目されている。

2. 研究の目的

Advanced MR imaging を含めた、最新の画像診断を駆使して、悪性脳腫瘍の新規診断法を確立する。Advanced MR imaging により、腫瘍の局在診断と pseudo-response を含めた VEGF 阻害剤投与時の画像診断法と治療効果予測に最適な方法の確立を目指す。

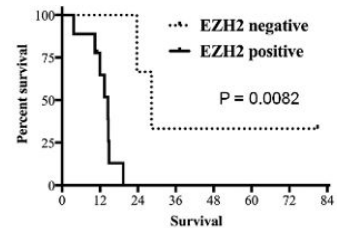
Radiomics / radiogenomics の手法により、脳腫瘍を研究し、治療標的の発見を目指す。

3. 研究の方法

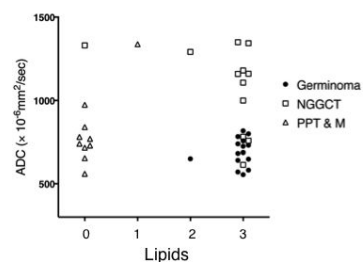
脳腫瘍のゲノム解析を行い、WHO 2016 update に基づき当院での診断を修正した。画像情報を詳細に解析した。画像は T1 強調画像、T2 強調画像、FLAIR 画像、拡散強調画像 (b 値 1000 sec/mm² と 4000 sec/mm²)、灌流画像、single voxel proton MR spectroscopy、CT、dual energy CT、CT perfusion のデータを用いた。画像情報のヒストグラム解析を行うソフトウェアを開発し、疾患の解析に応用した。遺伝子情報は各疾患で異なるが、IDH1 R132H、H3 K27M-mutation、H3 K27me3、EZH2、EED、p53、ATRX、EGFR を免疫組織学的に検討し、1p/19q を FISH にて検討した。

4. 研究成果

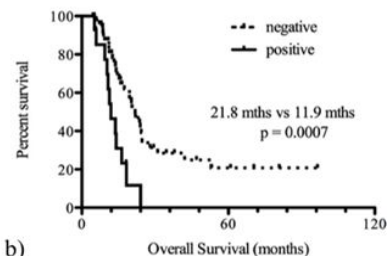
WHO 2016 で登場した diffuse midline glioma, H3-K27M の radiogenomics 研究により、enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) の発現はヒストンの信号経路とは無関係に起こり、予後不良因子であることを示し、この難治の疾患に対する新たな治療標的となりうる可能性を示した (雑誌論文 1)。



Germinoma の画像診断は専門医でも極めて難しい症例が存在するが、その画像診断法は確立されていなかった。われわれは germinoma と、non-germinomatous germ cell tumor、pineal parenchymal tumors、meningioma の鑑別において、拡散強調画像と proton MR spectroscopy を用いた診断法を確立した。すなわち、germinoma の特徴は拡散強調画像から得られる拡散係数が高値であることで、拡散係数が低値となる non-germinomatous germ cell tumor と鑑別可能であること、proton MR spectroscopy で壊死がないのに lipids が検出されることで pineal parenchymal tumors、meningioma と鑑別が可能であることを示した (雑誌論文 4)。さらに、頭蓋咽頭腫との鑑別には拡散係数の測定が有用であることを示した (雑誌論文 29)。



膠芽腫の診断法と遺伝子情報、予後を詳細に検討し、膠芽腫に特異的に出現する Nonenhancing peritumoral hyperintense lesion (NePDHL) を報告し、信号変化が 30% 以上の NePDHL は膠芽腫に特異的であること、30% 未満の信号変化は悪性リンパ腫で起こりうることを示し、転移性脳腫瘍には信号変化が起こらないことを示し、NePDHL が出現した膠芽腫は予後不良であることを示した。(雑誌論文 22)

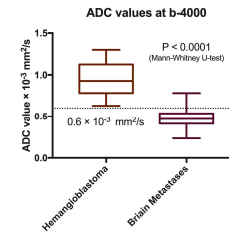


膠芽腫の診断法について、MR がペースメーカー埋め込みなどで仕様できない場合を考慮し、CT での鑑別法を研究した。そして、Perfusion CT のパラメーターを組み合わせることで、転移性脳腫瘍や悪性リンパ腫と鑑別が可能となることを報告した。(雑誌論文 8)

さらに、multicentric glioma について研究し、multicentric glioma は IDH1 independent pathway で発生することを示した。(雑誌論文 26)

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

成人と小児の後頭蓋窩腫瘍の radiomics 研究を行い、高い b 値を用いた拡散強調画像から得られた拡散係数により、成人では血管芽腫の subtype が推定可能で再発の多い cellular type が明らかに拡散係数が低値であること、そして転移性脳腫瘍と比較して、血管芽腫の拡散係数は高値を示すことで鑑別が可能であること、高い b 値を用いた拡散強調画像から得られた拡散係数では、その鑑別がさらに確実性が上昇することを示した。また、小児では髄芽腫を含めた胎児性癌の拡散係数が低値を示し、それよりも高い値を示す上皮腫瘍が明確に鑑別できることを示した。(雑誌論文 10 と 23)



膠芽腫の診断法と VEGF 阻害剤の効果の予測法を追求している時に、VEGF 阻害剤の投与中に病変が進行する時の一つのパターンである T2-circumscribed に着目した。そして、このサインが初発の膠芽腫でも認められることがあり、その所見を用いて転移性脳腫瘍、脱髄性疾患、脳膿瘍との鑑別診断法に応用可能かについて検討した。その過程で病変のヒストグラムを研究する profile analysis のソフトウェアを開発し、リング状に造影される病変の profile を解析し、4 型に分類されることを見出した。そして、脱髄性疾患に特異的な profile pattern、脳膿瘍に特異的な profile pattern、膠芽腫に特異的な profile pattern を見出した。そして、膠芽腫に特異的な profile pattern をさらに 2 型に分類し、そのうち浮腫を伴わない profile pattern を示す膠芽腫が予後不良であることを発見した。結果は現在 revision の投稿準備中である。

研究期間中に、VEGF 阻害剤の bevacizumab に対する複数の臨床試験が報告され、bevacizumab は生命予後を延長させないということが結果として共通するものであった。すなわち、bevacizumab 投与後の反応、再発の画像パターンを解析することはかなり難しいことが予想されることとなった。そこで嚢胞に着目し、bevacizumab が増大傾向を示す嚢胞を縮小させることを明らかにした(現在投稿準備中)。また、optic pathway glioma に対して bevacizumab は腫瘍の縮小なしに視野を改善することを明らかにした(現在投稿中)。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 30 件)

1. Karlowee V, Yamasaki F (9 人中 9 番目, corresponding author), et al. Increase enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) immunostaining expression in diffuse midline glioma H3K27M-mutant patient with poor survival. *Pathobiology*(査読有) 16: 1-10, 2019. doi: 10.1159/000496691.
2. Narita Y, Arakawa Y, Yamasaki F (28 人中 3 番目), et al. A randomized, double-blind, phase III trial of personalized peptide vaccination for recurrent glioblastoma. *Neuro Oncol.*(査読有) 2018 Nov 30. [Epub ahead of print] doi: 10.1093/neuonc/noy200.
3. Kondo H, Kiura Y, Yamasaki F (8 人中 5 番目), Kurusu K, et al. Comparative Evaluation of Angioscopy and Intravascular Ultrasound for Assessing Plaque Protrusion During Carotid Artery Stenting Procedures. *World Neurosurg.*(査読有) 2019 Jan 29. pii: S1878-8750(19)30200-1. [Epub ahead of print] doi: 10.1016/j.wneu.2019.01.102.
4. Yamasaki F (12 人中 1 番目), Kinoshita Y, Takayasu T, Usui S, Kolakshyapati M, Takano M, Tsuyuguchi S, Amatya VJ, Akiyama Y, Takeshima Y, Sugiyama K, Kurusu K. Proton magnetic resonance spectroscopy detection of high lipid levels and low apparent diffusion coefficient is characteristic of germinomas. *World Neurosurg.*(査読有) 112: e84-e94, 2018. doi: 10.1016/j.wneu.2017.12.078. Epub 2017 Dec 20.
5. Takayasu T, Yamasaki F (7 人中 2 番目), Sugiyama K, et al. Abscess Formation in Metastatic Brain Tumor with History of Immune Checkpoint Inhibitor: A Case Report. *NMC Case Rep J.*(査読有) 6: 11-15, 2018. doi: 10.2176/nmccrj.cr.2018-0126.
6. Ueno H, Norose K, Yamasaki F (10 人中 5 番目), Maruyama H, et al. Metastatic Malignant Lymphoma Mimicking Cerebral Toxoplasmosis with the "Target Sign". *Intern Med.*(査読有) 2018 Dec 18. [Epub ahead of print] doi: 10.2169/internalmedicine.1156-18.
7. Kinoshita Y, Yamasaki F (5 人中 2 番目), Kurusu K, et al. Physiologic pituitary hyperplasia causing visual disturbance during adolescence. *J Clin Neurosci.*(査読有) 61: 279-281, 2018. doi: 10.1016/j.jocn.2018.11.016.
8. Onishi S, Yamasaki F (10 人中 10 番目, corresponding author), et al. Perfusion computed tomography parameters are useful for differentiating glioblastoma, lymphoma, and metastasis. *World Neurosurg.*(査読有) 119: e890-e897, 2018. doi: 10.1016/j.wneu.2018.07.291.
9. Kaichi Y, Yamasaki F (13 人中 9 番目), Awai K, et al. Improved differentiation between high- and low-grade gliomas by combining dual-energy CT analysis and perfusion CT. *Medicine (Baltimore).*(査読有) 97:e11670, 2018. doi: 10.1097/MD.00000000000011670.
10. Takayasu T, Yamasaki F (9 人中 2 番目), Sugiyama K, Kurusu K, et al. Advantages of high b-value diffusion-weighted imaging for preoperative differential diagnosis between embryonal andependymal tumors at 3 T MRI. *Eur J Radiol.*(査読有) 101: 136-143, 2018. doi:

- 10.1016/j.ejrad.2018.02.013.
11. Wakabayashi T, Natsume A, Yamasaki F (42人中20番目) Shibui S, et al. JCOG0911 INTEGRA study: a randomized screening phase II trial of interferon β plus temozolomide in comparison with temozolomide alone for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol.*(査読有) 138: 627-636, 2018. doi: 10.1007/s11060-018-2831-7.
 12. Onishi S, Yamasaki F (11人中2番目), Kurisu K, et al. RELA fusion-positive anaplastic ependymoma: molecular characterization and advanced MR imaging. *Brain Tumor Pathol.* (査読有) 2017 Oct 11. doi: 10.1007/s10014-017-0301-0.
 13. Yamasaki F (11人中1番目), Kobayashi M, Kurisu K, et al. Development of cystic malacia after high dose cranial irradiation of pediatric CNS tumors in long-term follow-up. *Childs Nerv Syst.*(査読有) 33: 957-964, 2017. doi: 10.1007/s00381-017-3400-7.
 14. Saito T, Sugiyama K, Hama S, Yamasaki F (9人中4番目), et al. Prognostic importance of temozolomide-induced neutropenia in glioblastoma, IDH-wildtype patients. *Neurosurg Rev.*(査読有) 2017 Sep 9. doi: 10.1007/s10143-017-0903-3. [Epub ahead of print]
 15. Ikawa F, Kinoshita Y, Yamasaki F (10人中6番目), Kurisu K, et al. Review of current evidence regarding surgery in elderly patients with meningioma. *Neurol Med Chir (Tokyo).* (査読有) 57: 521-533, 2017. doi: 10.2176/nmc.ra.2017-0011.
 16. Kinoshita Y, Yamasaki F (10人中2番目), Tominaga A, Kurisu K, et al. Pitfalls of Neuroendoscopic Biopsy of Intraventricular Germ Cell Tumors. *World Neurosurg.*(査読有) 106: 430-434, 2017. doi: 10.1016/j.wneu.2017.07.013.
 17. Nosaka R, Yamasaki F (9人中2番目), Sugiyama K, Kurisu K, et al. Role for loss of nuclear PTEN in a harbinger of brain metastases. *J Clin Neurosci.*(査読有) 44: 148-154, 2017. doi: 10.1016/j.jocn.2017.06.004.
 18. Saito T, Sugiyama K, Hama S, Yamasaki F (10人中4番目), et al. High Expression of Glypican-1 Predicts Dissemination and Poor Prognosis in Glioblastomas. *World Neurosurg.* (査読有) 105: 282-288, 2017. doi: 10.1016/j.wneu.2017.05.165.
 19. 山崎文之、高安武志、栗栖 薫. 小児の高悪性度グリオーマと脳幹部グリオーマ. *The Japanese Journal of Pediatric Hematology/Oncology* (査読有) 54: 373-383, 2017.
 20. Saito T, Sugiyama K, Takeshima Y, Yamasaki F (10人中5番目), et al. Prognostic implications of the subcellular localization of survivin in glioblastomas treated with radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *J Neurosurg.*(査読有) 21: 1-6, 2017. doi: 10.3171/2016.11.JNS162326.
 21. Karlowee V, Kolakshyapati M, Yamasaki F (8人中8番目), et al. Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumor (DLGNT) mimicking Whipple disease: a case report and literature review. *Childs Nerv Syst.*(査読有) 33:1411-1414, 2017. doi: 10.1007/s00381-017-3405-2.
 22. Kolakshyapati M, Adhikari RB, Karlowee V, Yamasaki F (11人中11番目, corresponding author), et al. Nonenhancing peritumoral hyperintense lesion on diffusion-weighted imaging in glioblastoma: a novel diagnostic and specific prognostic indicator. *J Neurosurg.* (査読有) 128: 667-678, 2018. doi: 10.3171/2016.10.JNS161694.
 23. Onishi S, Hirose T, Yamasaki F (10人中10番目, corresponding author), et al. Advantage of high b value diffusion-weighted imaging for differentiation of hemangioblastoma from brain metastases in posterior fossa. *World Neurosurg.*(査読有) 101: 643-650, 2017. doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.100.
 24. Kinoshita Y, Yamasaki F (8人中2番目), Tominaga A, Kurisu K, et al. Transsphenoidal Posterior Pituitary Lobe Biopsy in Patients with Neurohypophysial Lesions. *World Neurosurg.*(査読有) 99: 543-547, 2017. doi: 10.1016/j.wneu.2016.12.080.
 25. Saito T, Sugiyama K, Yamasaki F (11人中4番目), Kurisu K, et al. Permeability surface area product using perfusion computed tomography is a valuable prognostic factor in glioblastomas treated with radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *World Neurosurg.*(査読有) 97: 21-26, 2017. doi: 10.1016/j.wneu.2016.09.072.
 26. Karlowee V, Amatya VJ, Sugiyama K, Yamasaki F (12人中12番目, corresponding author), et al. multicentric glioma develops via a mutant IDH1-independent pathway: immunohistochemical study of multicentric glioma. *Pathobiology.*(査読有) 84: 99-107, 2017. doi: 10.1159/000447951.
 27. Kinoshita Y, Yamasaki F (7人中2番目), Usui S, Kurisu K, et al. Solitary Langerhans cell histiocytosis located in the neurohypophysis with a positive titer HCG- β in the cerebrospinal fluid. *Childs Nerv Syst.*(査読有) 32: 901-904, 2016. doi: 10.1007/s00381-015-2949-2.
 28. 山崎文之、杉山一彦、栗栖 薫. 小児脳腫瘍の治療. 手術と化学療法の組み合わせ ~Optic pathway glioma~. *脳神経外科速報*(査読有) 26: 1177-1185, 2016.
 29. Kinoshita Y, Yamasaki F (8人中2番目), Tominaga A, Kurisu K, et al. Diffusion-weighted imaging and the apparent diffusion coefficient on 3T MR imaging in the differentiation of craniopharyngiomas and germ cell tumors. *Neurosurg Rev.*(査読有) 39: 207-213, 2016. doi: 10.1007/s10143-015-0660-0.
 30. 山崎文之、杉山一彦、栗栖 薫. グリオーマの画像診断. *脳神経外科速報*(査読有) 26: 453-460, 2016.

〔学会発表〕(計 53 件)

主な招待講演と海外発表のみ記載

1. 山崎 文之. 脳腫瘍の病理所見と画像所見の比較. 第 42 回日本脳神経 CI 学会総会.(招待講演) 2019 年 東京
2. Yamasaki F, et al. Radiation-induced meningiomas: Experience at the Hiroshima University Hospital and review of the literature. International Congress of Neuropathology (ICN) 2018 (招待講演)(国際学会) 2018 年 Tokyo (Japan)
3. Yamasaki F, et al. Cystic enlargement during chemotherapy and growing teratoma syndrome in non-germinomatous germ cell tumor. 22nd Society for Neuro-Oncology 2017 (国際学会) 2017 年 San Francisco (U.S.A.)
4. Yamasaki F, et al. Single voxel proton MR spectroscopic detection of high lipid levels and low ADC is characteristics of germinoma. The 14th Meeting of Asian Society for Neuro-Oncology, 2017 (国際学会) 2017 年 Osaka (Japan)
5. Yamasaki F, et al. Proton MR spectroscopy detection of high lipid levels without central necrosis and high intensity on DWI is characteristics of germinoma. ISMRM 25th annual meeting (国際学会) 2017 年 Honolulu (U.S.A.)
6. 山崎 文之. 小児の高悪性度グリオーマと脳幹部グリオーマ. 第 58 回日本小児血液・がん学会学術集会(招待講演) 2016 年 東京
7. Yamasaki F, et al. Development of cystic malacia after high dose cranial irradiation of pediatric CNS embryonal tumors in long-term follow-up. 21st annual scientific meeting of SNO (Society for Neuro-oncology) (国際学会) 2016 年 Scottsdale (U.S.A.)
8. Yamasaki F. Diffusion MRI of brain tumors. ISMRM (International Society for Magnetic Resonance in Medicine) 24th Annual Meeting in Singapore (招待講演)(国際学会) 2016 年 Singapore (Singapore)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://seeds.office.hiroshima-u.ac.jp/profile/ja.ef076185077efbb5520e17560c007669.html>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：杉山 一彦

ローマ字氏名：SUGIYAMA, Kazuhiko

所属研究機関名：広島大学

部局名：病院(医)

職名：教授

研究者番号(8桁): 30243554

研究分担者氏名：栗栖 薫

ローマ字氏名：KURISU, Kaoru

所属研究機関名：広島大学

部局名：医歯薬保健学研究科(医)

職名：教授

研究者番号(8桁): 70201473