

令和元年5月9日現在

機関番号：84409

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K20033

研究課題名(和文)複数画像の統合的統計解析による神経膠腫の生物学的特徴の画像化技術の開発

研究課題名(英文) Stereotactic image-based histological analysis reveals a correlation between ¹¹C-methionine uptake and MGMT promoter methylation in non-enhancing gliomas

研究代表者

沖田 典子 (Okita, Yoshiko)

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター(研究所)・その他部局等・脳神経外科副部長

研究者番号：10533797

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：神経膠腫症例9例を対象とし、MGMTメチル化率とMethionine-PET(MET-PET)の取り込みについて検証した。非造影領域の腫瘍を定位的に採取し、得られた合計31検体に対しMGMTメチル化率を計測した。定位的に採取した腫瘍組織と、各種画像モダリティと空間的関連付けができるimage-histology libraryを用い、定位的に採取した組織部位に一致するMET-PETのT/N比を算出した。MGMTのメチル化率とT/N比は回帰分析で相関性を示し($p=0.004$, $R=0.53$)、MET-PETのT/N比からMGMTのメチル化率は予測できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遺伝子変異を画像技術で可視化する試みは手術検体を必要とせず、非侵襲的であり、過去にも試みられているが神経膠腫関連の遺伝子変異を画像評価した報告は限られている。過去の報告の多くは非定位的評価であり、神経膠腫が病理組織学的に不均一であるだけでなく分子レベルでも不均一という特性があることから画像と実際の組織の一対一対応を正確に評価できていないのではないかという問題が挙げられる。本研究から手術検体が採取できない場合などに画像からMGMTメチル化の評価を定位的に行えることが期待される。

研究成果の概要(英文)： This study examined the correlation between ¹¹C-methionine uptake and MGMT promoter methylation in non-enhancing gliomas using stereotactic image-based histological analysis. Data were collected from 9 patients with newly diagnosed non-enhancing glioma and from 3 patients during repeat surgery. The correlation between ¹¹C-methionine uptake and MGMT methylation or cell density was analyzed using histological specimens obtained by multiple stereotactic sampling. A total of 31 stereotactic sampling sites were obtained. In newly diagnosed cases, the T/N ratio showed a positive correlation with MGMT methylation ($R = 0.54$, $p = 0.009$), and a marginal correlation with cell density ($R = 0.42$, $p = 0.05$). In recurrent cases, the T/N ratio showed no correlation with MGMT methylation ($R = 0.01$, $p = 0.97$) or cell density ($R = 0.15$, $p = 0.70$). A higher uptake of ¹¹C-methionine in PET may reflect increased MGMT promoter methylation, according to stereotactic image-based histological analysis.

研究分野：脳腫瘍

キーワード：glioma MET-PET MGMT

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

1. 研究開始当初の背景

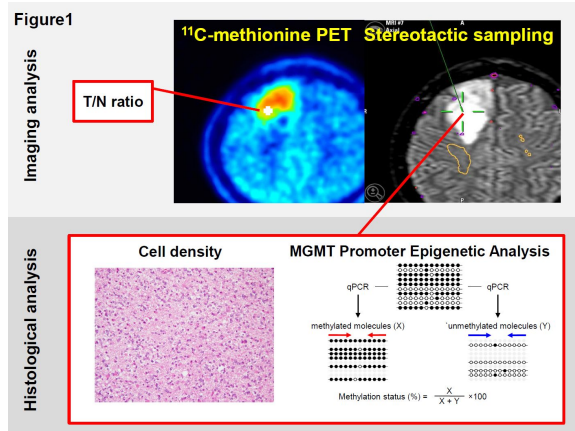
遺伝子変異を画像技術で可視化する試みは手術検体を必要とせず、非侵襲的であり、過去にも試みられているが神経膠腫関連の遺伝子変異を画像評価した報告は限られている。過去の報告は非定量的評価であり、神経膠腫が病理組織学的に不均一であるだけでなく、分子レベルでも不均一という特性があることから画像と実際の組織の対対応を正確に評価できていないのではないかと問題が挙げられる。神経膠腫の治療を行う上でMGMTプロモーターのメチル化は初発だけでなく再発例でも治療方針を決める上で評価が重要となってきた。このため、局所再発など手術検体が採取できない場合などに画像からMGMTメチル化の評価が行えることが期待される。

2. 研究の目的

過去に我々は非造影病変を有する神経膠腫でのMET-PETの取り込みとMGMTメチル化率の非定量的評価でT/N比1.6以上の症例では有意にMGMTメチル化率が3%以上であることを報告してきた(引用文献1)。しかし、この報告では非定量的評価であり、T/N比とMGMTメチル化率を評価した場所が一致していないという問題が残っていた。神経膠腫は病理組織学的に不均一で、腫瘍中心部と周辺部の浸潤領域では遺伝子変異や発現が異なることが報告されている。免疫染色やシーケンスなどで遺伝子変異を調べるには実際の腫瘍検体が必要であり、手術による組織採取を要する。遺伝子変異を非侵襲的に画像技術で可視化する試みは過去にも行われているが、神経膠腫関連の遺伝子変異を画像評価した報告は限られている。今回MET-PETとMGMTプロモーターメチル化率、細胞密度との相関性を定量的に非造影病変で検証した。

3. 研究の方法

初発9例の病理診断はdiffuse astrocytoma 2例、oligodendroglioma 3例、anaplastic astrocytoma 2例、glioblastoma 2例で、これら9症例の非造影病変に対して定量的に採取した31検体を対象とした(Figure1 発表論文7)。3症例では再発時にも検体を採取した。MGMTプロモーターメチル化は定量化methylation-specific PCRを用い解析した。術前のMET-PETでのT/N比を算出し、MGMTプロモーターメチル化率、細胞密度との相関について検討した。



4. 研究成果

初発例ではT/N比とMGMTプロモーターのメチル化率(p=0.009)で有意に相関を認め、細胞密度(p=0.05)はわずかな相関関係にとどまった(Figure2 発表論文7)。再発例ではMGMTプロモーターのメチル化率(p=0.97)と細胞密度(p=0.70)ともに相関関係を認めなかった(Figure3 発表論文7)。初発例では非造影病変でMET-PETの取り込みから定量的にMGMTプロモーターメチル化率が予測できる可能性が示唆された。

MET-PETの取り込みにはMGMTメチル化率だけでなく、細胞密度や血管密度など、様々な要素がかかわっていることが知られている。MGMTメチル化率と細胞密度でどちらがMET-PETの取り込みに影響しているかを検証した。重回帰分析でMGMTメチル化率(t=2.03, p=0.057)の方が細胞密度(t=0.87, p=0.4)よりMET-PETの取

Figure2

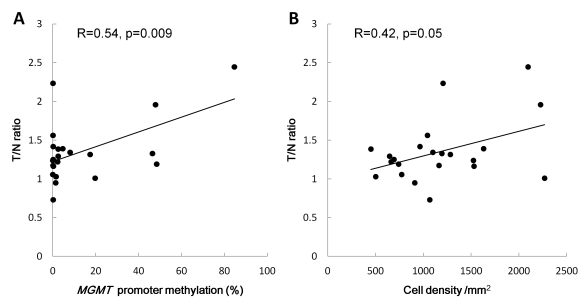
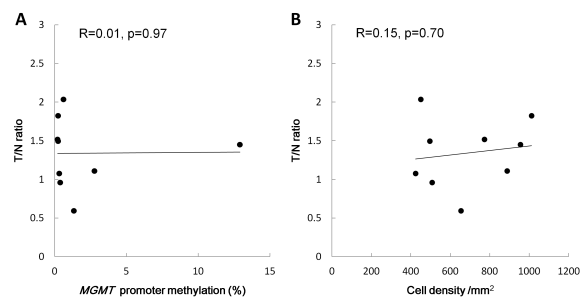


Figure3



り込みに影響している傾向が示唆された。

引用文献

1. Okita Y, Nonaka M, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Kodama Y, Mano M, Nakajima S, Kanemura Y. (11)C-methionine uptake correlates with MGMT promoter methylation in nonenhancing gliomas. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014 Oct;125:212-6.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 14 件)

1. Kinoshita M, Arita H, Okita Y, Kagawa N, Kishima H, Hashimoto N, Tanaka H, Watanabe Y, Shimosegawa E, Hatazawa J, Fujimoto Y, Yoshimine T. Comparison of diffusion tensor imaging and ¹¹C-methionine positron emission tomography for reliable prediction of tumor cell density in gliomas. *J Neurosurg*. 2016 Nov;125(5):1136-1142. PMID:2691847 査読有
2. Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, Miyahara R, Ohno M, Takahashi M, Nonaka M, Kanemura Y, Nakajima S, Fujinaka T. Health-related quality of life in outpatients with primary central nervous system lymphoma after radiotherapy and high-dose methotrexate chemotherapy. *Mol Clin Oncol*. 2016 Sep;5(3):179-185. PMID:27602217 査読有
3. Arita H, Yamasaki K, Matsushita Y, Nakamura T, Shimokawa A, Takami H, Tanaka S, Mukasa A, Shirahata M, Shimizu S, Suzuki K, Saito K, Kobayashi K, Higuchi F, Uzuka T, Otani R, Tamura K, Sumita K, Ohno M, Miyakita Y, Kagawa N, Hashimoto N, Hatae R, Yoshimoto K, Shinojima N, Nakamura H, Kanemura Y, Okita Y, Kinoshita M, Ishibashi K, Shofuda T, Kodama Y, Mori K, Tomogane Y, Fukai J, Fujita K, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Moriuchi S, Nonaka M, Suzuki H, Shibuya M, Maehara T, Saito N, Nagane M, Kawahara N, Ueki K, Yoshimine T, Miyaoka E, Nishikawa R, Komori T, Narita Y, Ichimura K. A combination of TERT promoter mutation and MGMT methylation status predicts clinically relevant subgroups of newly diagnosed glioblastomas. *Acta Neuropathol Commun*. 2016 Aug 8;4(1):79. doi: 10.1186/s40478-016-0351-2. 査読有
4. Umehara T, Okita Y, Nonaka M, Kanemura Y, Kodama Y, Mano M, Nakajima S, Fujinaka T. A case of pilocytic astrocytoma requiring tumor resection during pregnancy. *Mol Clin Oncol*. 2016 Apr;4(4):567-570. PMID:27073664 査読有
5. Arita H, Kinoshita M, Kawaguchi A, Takahashi M, Narita Y, Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Okita Y, Nonaka M, Moriuchi S, Takagaki M, Fujimoto Y, Fukai J, Izumoto S, Ishibashi K, Nakajima Y, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Kodama Y, Mano M, Mori K, Ichimura K, Kanemura Y. Lesion location implemented magnetic resonance imaging radiomics for predicting IDH and TERT promoter mutations in grade II/III gliomas. *Sci Rep*. 2018 Aug 6;8(1):11773. doi: 10.1038/s41598-018-30273-4. 査読有
6. Sasaki T, Fukai J, Kodama Y, Hirose T, Okita Y, Moriuchi S, Nonaka M, Tsuyuguchi N, Terakawa Y, Uda T, Tomogane Y, Kinoshita M, Nishida N, Izumoto S, Nakajima Y, Arita H, Ishibashi K, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Mano M, Fujita K, Uematsu Y, Nakao N, Mori K, Kanemura Y. Characteristics and outcomes of elderly patients with diffuse gliomas: a multi-institutional cohort study by Kansai Molecular Diagnosis Network for CNS Tumors. *J Neurooncol*. 2018 Nov;140(2):329-339. doi: 10.1007/s11060-018-2957-7. 査読有
7. Okita Y, Shofuda T, Kanematsu D, Yoshioka E, Kodama Y, Mano M, Kinoshita M, Nonaka M, Nakajima S, Fujinaka T, Kanemura Y. Stereotactic image-based histological analysis reveals a correlation between ¹¹C-methionine uptake and MGMT promoter methylation in non-enhancing gliomas. *Oncol Lett*. 2018 Aug;16(2):1924-1930. doi: 10.3892/ol.2018.8866. 査読有
8. Okuda T, Hayashi N, Takahashi M, Uzuka T, Okita Y, Otani R, Fujinaka T, Fujita M, Kato A, Narita Y, Nakasu Y. Clinical outcomes of brain metastases from hepatocellular carcinoma: a multicenter retrospective study and a literature

review. *Int J Clin Oncol*. 2018 Dec;23(6):1095-1100.

doi:10.1007/s10147-018-1312-5. 査読有

9. Takano K, Kinoshita M, Arita H, Okita Y, Chiba Y, Kagawa N, Watanabe Y, Shimosegawa E, Hatazawa J, Hashimoto N, Fujimoto Y, Kishima H. Influence of region-of-interest designs on quantitative measurement of multimodal imaging of MR non-enhancing gliomas. *Oncol Lett*. 2018 May;15(5):7934-7940. doi: 10.3892/ol.2018.8319 査読有
10. Kanemura Y, Sumida M, Okita Y, Yoshioka E, Yamamoto A, Kanematsu D, Handa Y, Fukusumi H, Inazawa Y, Takada AI, Nonaka M, Nakajima S, Mori K, Goto S, Kamigaki T, Shofuda T, Moriuchi S, Yamasaki M. Systemic Intravenous Adoptive Transfer of Autologous Lymphokine-activated T-Cells Improves Temozolomide-induced Lymphopenia in Patients with Glioma. *Anticancer Res*. 2017 Jul;37(7):3921-3932. PMID:28668896 査読有
11. Okita Y, Masuda N, Mizutani M, Kodama Y, Mori K, Mano M, Nakagawa T, Nakajima S, Fujinaka T. Widespread subdural metastasis from breast cancer progressing rapidly with cerebral herniation: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2017 Jun;6(6):960-962. doi: 10.3892/mco.2017.1233. 査読有
12. Hayashi N, Takahashi H, Hasegawa Y, Higuchi F, Takahashi M, Makino K, Takagaki M, Akimoto J, Okuda T, Okita Y, Mitsuya K, Hirashima Y, Narita Y, Nakasu Y; Committee of Brain Tumor Registry of Japan Supported by the Japan Neurosurgical Society. A nationwide multi-institutional retrospective study to identify prognostic factors and develop a graded prognostic assessment system for patients with brain metastases from uterine corpus and cervical cancer. *BMC Cancer*. 2017 Jun 2;17(1):397. doi: 10.1186/s12885-017-3358-6. 査読有
13. 沖田典子 成田善孝 星細胞腫 *Clinical Neuroscience* 2018 Vol36, 543 545 <http://www.m-book.co.jp/product/3701> 査読有
14. 沖田典子 成田善孝 成人膠芽腫に対する phase study, *Neurological Surgery 脳神経外科* 2018 46 巻 7 号 561-571. doi: 10.11477/mf.1436203772. 査読有

〔学会発表〕(計9件)

1. Yoshiko Okita, Yoshitaka Narita, Ruriko Miyahara, Yasuji Miyakita, Makoto Ohno, Soichiro Shibui Health-related quality of life in long-term survivors with grade II gliomas: The contribution of disease recurrence and Karnofsky Performance Status. 21st International conference on brain tumor research and therapy 2016.4.13 Okinawa, Japan oral
2. 沖田典子, 成田善孝, 宮原るり子, 宮北康二, 大野誠, 高橋雅道, 藤中俊之 悪性脳腫瘍患者での QOL 調査について 第 75 回日本脳神経外科学会総会 2016.9.29 福岡 ポスター
3. 沖田典子, 正札智子, 桢中正博, 露口尚弘, 寺川雄三, 森鑑二, 友金祐介, 石橋謙一, 中島義和, 木下学, 橋本直哉, 渡邊啓, 兼松大介, 吉岡絵麻, 児玉良典, 木嶋教行, 藤中俊之, 金村米博 ヒストン変異症例の臨床的背景について 第34回日本脳腫瘍学会学術集会 2016.12.6 甲府 口演
4. 沖田典子 エビデンスに基づく膠芽腫の治療と課題 第 37 回日本脳神経外科コングレス総会 2017.5.12 横浜 口演
5. 沖田典子, 正札智子, 兼松大介, 吉岡絵麻, 児玉良典, 眞能正幸, 木下学, 桢中正博, 中島伸, 金村米博, 藤中俊之 神経膠腫の非造影病変での定量的評価による methionine PET と MGMT プロモーターメチル化率の相関性について日本脳神経外科学会第 76 回学術総会 2017.10.13 名古屋 ポスター
6. 沖田典子, 正札智子, 兼松大介, 吉岡絵麻, 児玉良典, 眞能正幸, 木下学, 桢中正博, 中島伸, 金村米博, 藤中俊之 神経膠腫の非造影病変での定量的評価による MET-PET と MGMT メチル化率の相関性 第 35 回日本脳腫瘍学会学術集会 2017.11.27 高松 ポスター
7. 沖田典子, 正札智子, 兼松大介, 吉岡絵麻, 児玉良典, 眞能正幸 神経膠腫の非造影病変での定量的評価による MET-PET と MGMT メチル化率の相関性 第23回日本脳腫瘍の外科学会2018/9/14 和歌山 口演

8. 沖田典子、成田善孝、埜中正博、木下 学、田中英一、中島 伸、藤中俊之 悪性神経膠腫での化学放射線治療後の脳体積変化について日本脳神経外科学会第 77 回学術総会 2018/10/12 仙台 ポスター
9. 沖田典子、成田善孝、埜中正博、木下 学、田中英一、中島 伸、藤中俊之 悪性神経膠腫での化学放射線治療後の脳体積変化について 第 36 回日本脳腫瘍学会学術集会 2018/12/3 小田原(神奈川)ポスター

〔図書〕(計 2 件)

1. 沖田典子 成田善孝 金村米博 脳腫瘍学 6.免疫療法 インターフェロン 日本臨床 p695-698, 2016
2. 沖田典子 成田善孝 EBM に基づく脳神経疾患の基本治療指針 第 2 章 脳腫瘍 4.各論(1)-脳実質内腫瘍 a.神経上皮系腫瘍:神経膠腫(grade) MEDICAL VIEW p98-100, 2016

〔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

6. 研究組織

(1)研究分担者

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 金村 米博

ローマ字氏名: Kanemura Yonehiro

研究協力者氏名: 木下 学

ローマ字氏名: Kinoshita Manabu

研究協力者氏名: 成田 善孝

ローマ字氏名: Narita Yoshitaka

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。