

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09483

研究課題名(和文)脳腫瘍における分子イメージングを併用した画像と病理・遺伝子解析との関連

研究課題名(英文)Correlation between molecular imaging and pathological and genetic analysis in brain tumors

研究代表者

三宅 啓介(Miyake, Keisuke)

香川大学・医学部・教授

研究者番号：00398033

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)：我々の研究課題は、MRI画像と代謝・機能診断を中心とした4つのPETトレーサ(FDG、MET、FLT、FMISO)を用いたPET検査を併用することにより、「画像検査のみで、どこまで確定診断ができるのか」である。2016年のWHO分類による神経膠腫の分類では、神経膠腫のsubtypeをastrocytoma IDH-mutation、oligodendroglioma、astrocytoma IDH-wild typeとglioblastoma 4つのグループに分け、4つのPETトレーサを用いることにより鑑別を行うことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでMRI画像と病理診断との関連性ならび情報の蓄積は行われてきたが、形態学的画像評価が中心であるMRI検査のみでは正確な診断は困難である。それに対して、生体の生理・生化学的情報を定量的に描出するPET画像を用いることにより、代謝・機能画像を評価することが可能となった。しかしながら、PET検査と遺伝子診断との関連性は明らかではない。今回、我々は、MRI画像や従来の病理診断に加え、代謝・機能診断のPET検査と遺伝子診断を併用することにより、画像検査からより詳細な診断を確定することができた。つまり、PET検査を用いることにより、疾患の可視化という点において有用な診断検査であると言える。

研究成果の概要(英文)：The molecular diagnosis of gliomas such as isocitrate dehydrogenase (IDH) status (wild-type [wt] or mutation [mut]) is especially important in the 2016 WHO classification. Positron emission tomography (PET) has afforded molecular and metabolic diagnostic imaging. The present study aimed to define the interrelationship between the 2016 WHO classification of gliomas and the integrated data from PET images using multiple tracers, including 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG), 11C-methionine (11C-MET), 18F-fluorothymidine (18F-FLT), and 18F-fluoromisonidazole (18F-FMISO). The differences in mean 18F-FLT TNR and 18F-FMISO TBR were significant between GBM and other glioma subtypes ($p < 0.001$). Regarding the comparison between Gd-T1WI volumes and 18F-FLT MTVs or 18F-FMISO MTVs, we identified significant differences between Wt and Mut or Codel ($p < 0.01$). Combined administration of four PET tracers might aid in the preoperative differential diagnosis of gliomas according to the 2016 WHO criteria.

研究分野：脳腫瘍

キーワード：PET FDG MET FLT FMISO glioma IDH-mutation 1p19q co-deletion

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1) 脳腫瘍の診断は頭部 MRI 検査などの形態学的画像評価が中心であったが、生体の生理・生化学的情報を定量的に描出する PET 画像を用いることにより、代謝・機能画像を評価することが可能となった。また、2016 年の WHO 分類の改定により、脳腫瘍の病理診断はこれまでの形態学を中心とした診断から遺伝子変異をはじめとした分子診断に変遷している。これまで脳腫瘍の確定診断は、摘出した組織の形態学と遺伝子診断から得られるのみであり、画像診断だけでは確定診断に至ることができない。さらに腫瘍摘出後の変化、放射線化学療法後の変化、分子標的薬治療をはじめとした抗がん剤治療後の変化など、従来の画像診断で病態を把握することは困難である。

2) 以前より我々は、¹⁸F-フルオログルコース (FDG)、¹¹C-メチオニン (MET)、¹⁸F-フルオロチミジン (FLT)、¹⁸F-フルオロミソニダゾール (FMISO) の 4 つのトレーサに着目している。FDG は、糖を中心としたエネルギー代謝を評価する PET 核種であり、MET は、アミノ酸の核種であり、腫瘍内での細胞増殖あるいは浸潤など腫瘍領域の把握に有用である。FLT は、核酸を用いた PET 核種であり、DNA 合成に関与し、増殖能の高い細胞に集積を示す。FMISO は低酸素状態で活動している細胞に特異的に結合する PET 核種であり、悪性度の高いあるいは治療抵抗性の細胞の評価に用いられる。これらの 4 つの PET 核種を用いることにより腫瘍細胞の増殖から浸潤にいたるまでの代謝・機能を評価できるのではないかと考えている。

2. 研究の目的

1) 今回、我々の研究課題の「問い」は、MRI 画像と従来の病理診断に代謝・機能診断を中心とした PET 検査と遺伝子診断を追加することにより、「画像検査のみで、どこまで確定診断ができるのか」を追及することである。

2) 頭部 MRI 検査などの形態学を中心とした画像に、生理・生化学的情報を定量的に評価する PET 検査などの代謝・機能画像を追加することにより、「画像検査のみで、確定診断ができるのか」の課題を追及することが目的である。

3. 研究の方法

1) 脳腫瘍の中でも特に神経膠腫に注目し、頭部 MRI 検査における FLAIR にて高信号領域あるいはガドリニウム造影領域などと FDG、MET、FLT、FMISO の PET 検査にて集積する領域の範囲を比較検討し、腫瘍のどの領域で一致するのか、あるいは PET 検査の集積の高い領域は、MRI 検査でどこか、4 つの PET 検査での集積の不均一性を明らかにする。

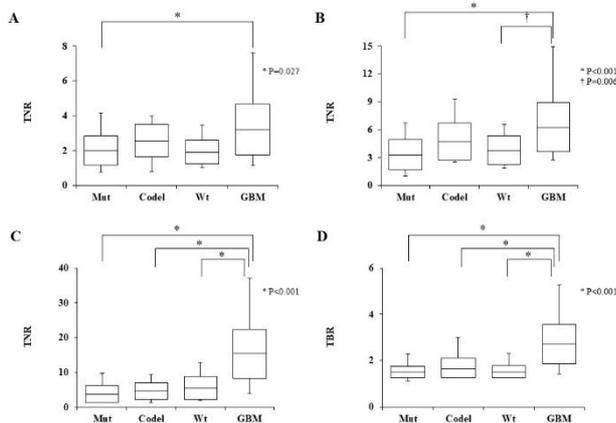
2) 上記の MRI と PET 検査にて区分分けしたそれぞれの領域から組織を摘出し、WHO 分類による診断、MIB-1 による増殖能、CD34 による腫瘍内血管密度、IDH1 あるいは IDH2 の遺伝子変異や 1p19q co-deletion の有無などの遺伝子変異などについて比較検討する。

3) 同一患者さんからのさまざまな領域における画像と組織からの遺伝子情報をまとめる。同様な方法で、患者さんのデータを蓄積していく

4. 研究成果

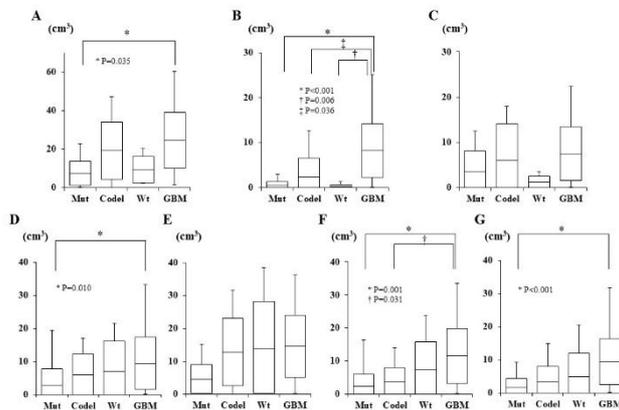
1) 神経膠腫の subtype を astrocytoma IDH-mutation (Mut)、oligodendroglioma (Code1)、astrocytoma IDH-wild type (Wt) と glioblastoma (GBM) の 4 つのグループに分け、FDG、MET、FLT は TNR、FMISO は TBR にてそれぞれ比較検討した。

FDG の TNR においては、Mut と GBM の間で有意な差を示すことができた(A)。MET の TNR において Mut と GBM の間と Wt と GBM の間で有意な差を示すことができた(B)。FLT の TNR において Mut と GBM の間、Code1 と GBM の間、Wt と GBM の間で有意な差を示すことができた(C)。FMISO の TBR において Mut と GBM の間、Code1 と GBM の間、Wt と GBM の間で有意な差を示すことができた(D)。



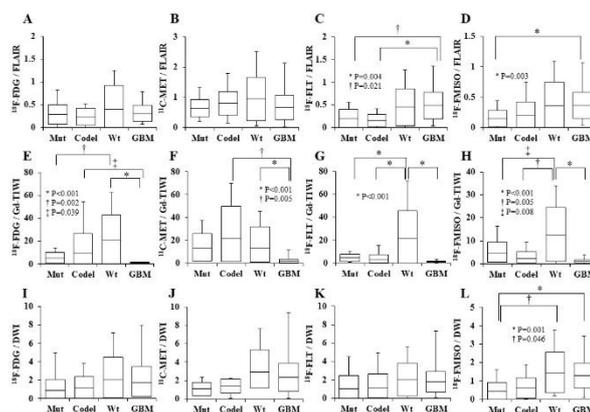
2) 神経膠腫の4つのグループにおいて、FLAIR (A)、Gd-T1WI (B)、DWI (C)、FDG (D)、MET (E)、FLT (F)、FMISO (G)のそれぞれの体積を比較検討した。

FLAIRの体積においては、MutとGBMの間で有意な差を示すことができた(A)。Gd-T1WIの体積においてMutとGBMの間、CodelとGBMの間、WtとGBMの間で有意な差を示すことができた(B)。DWIの体積において有意な差を示すことはできなかった(C)。FDGの体積においてMutとGBMの間で有意な差を示すことができた(D)。METの体積において有意な差を示すことはできなかった(E)。FLTの体積においてMutとGBMの間、CodelとGBMの間で有意な差を示すことができた(F)。FMISOの体積においてMutとGBMの間で有意な差を示すことができた(G)。



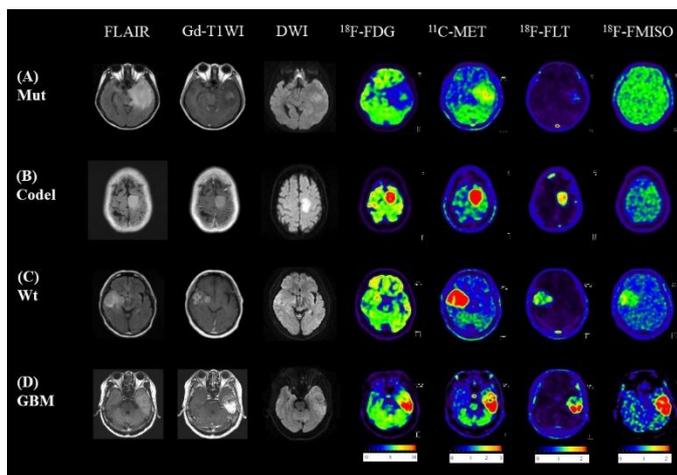
3) 神経膠腫の4つのグループにおいて、FLAIR (A-D)、Gd-T1WI (E-H)、DWI (I-L)の体積に対するそれぞれのPETの体積を比較検討した。

FLTとFLAIRとの体積の比較においてMutとGBMの間、CodelとGBMの間で有意な差を示すことができた(C)。FMISOとFLAIRとの体積の比較においてMutとGBMの間で有意な差を示すことができた(D)。FDGとGd-T1WIとの体積の比較においてMutとWtの間、CodelとGBMの間、WtとGBMの間で有意な差を示すことができた(E)。METとGd-T1WIとの体積の比較においてCodelとGBMの間、WtとGBMの間で有意な差を示すことができた(F)。FLTとGd-T1WIとの体積の比較およびFMISOとGd-T1WIとの体積の比較においてMutとWtの間、CodelとWtの間、WtとGBMの間で有意な差を示すことができた(G,H)。FMISOとDWIとの体積の比較においてMutとWtの間、MutとGBMの間で有意な差を示すことができた(L)。



4) 神経膠腫の4つのグループにおいてFLAIR、Gd-T1WI、DWI、FDG、MET、FLT、FMISOの代表画像を示す。

4つのPET検査の結果を総合的に判断することにより、神経膠腫の4つのグループを正確に鑑別および診断することができる。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Ogawa Tomoya, Kawai Nobuyuki, Miyake Keisuke, Shinomiya Aya, Yamamoto Yuka, Nishiyama Yoshihiro, Tamiya Takashi	4. 巻 10
2. 論文標題 Diagnostic value of PET/CT with 11C-methionine (MET) and 18F-fluorothymidine (FLT) in newly diagnosed glioma based on the 2016 WHO classification	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 EJNMMI Research	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13550-020-00633-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ishikawa Ryou, Kadota Kyuichi, Hayashi Toshitetsu, Kimura Nachino, Inoue Kousuke, Ibuki Emi, Kagawa Seiko, Kushida Yoshio, Okada Masaki, Miyake Keisuke, Tamiya Takashi, Nobusawa Sumihito, Hirato Junko, Haba Reiji	4. 巻 70
2. 論文標題 A rare case of BRAF V600E mutated epithelioid glioblastoma with a sarcomatous component	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pathology International	6. 最初と最後の頁 166~170
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pin.12896	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Miyake Keisuke, Suzuki Kenta, Ogawa Tomoya, Ogawa Daisuke, Hatakeyama Tetsuhiro, Shinomiya Aya, Kudomi Nobuyuki, Yamamoto Yuka, Nishiyama Yoshihiro, Tamiya Takashi	4. 巻 3
2. 論文標題 Multiple positron emission tomography tracers for use in the classification of gliomas according to the 2016 World Health Organization criteria	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuro-Oncology Advances	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/naojnl/vdaa172	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 三宅啓介、小川大輔、岡田真樹、畠山哲宗、岡内正信、新堂 敦、川西正彦、田宮 隆	4. 巻 41
2. 論文標題 悪性神経膠腫における術中MRI検査、5-ALA検査、PET検査を用いた手術支援システムの検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 CI研究	6. 最初と最後の頁 131~141
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三宅啓介、藤森健司、豊田康則、小川大輔、畠山哲宗、岡内正信、川西正彦、田宮 隆	4. 巻 33
2. 論文標題 高齢神経膠芽腫に対する集学的治療と予後予測因子の検討	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 GERIATRIC NEUROSUGERY	6. 最初と最後の頁 53 ~ 59
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三宅啓介、小川大輔、畠山哲宗、田宮 隆	4. 巻 46
2. 論文標題 分子イメージングによる脳腫瘍の診断	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Science Digest	6. 最初と最後の頁 483 ~ 487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 三宅 啓介	4. 巻 3
2. 論文標題 PET検査による脳腫瘍の診断	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 1036 ~ 1041
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Miyake K, Fujimori T, Toyota Y, Ogawa D, Hatakeyama T, Okauchi M, Kawanishi M, Tamiya T
2. 発表標題 Management of intraoperative MRI, neuronavigation system using PET, and 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence image-guided surgery for glioblastoma
3. 学会等名 CME2020 (Internal conference of complex medical and engineering) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miyake K, Fujimori T, Toyota Y, Ogawa D, Hatakeyama T, Okauchi M, Kawanishi M, Tamiya T
2. 発表標題 Useful diagnosis of pediatric cystic brain tumors using multiple positron emission tomography studies
3. 学会等名 The 19th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三宅啓介、藤森健司、豊田康則、小川大輔、畠山哲宗、岡内正信、新堂 敦、川西正彦、田宮 隆
2. 発表標題 中枢神経疾患におけるPET検査の有用性
3. 学会等名 第43回日本脳神経CI学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三宅啓介、藤森健司、豊田康則、小川大輔、畠山哲宗、岡内正信、新堂 敦、川西正彦、田宮 隆
2. 発表標題 高齢者膠芽腫に対する集学的治療と予後予測因子の検討
3. 学会等名 第33回日本老年脳神経外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三宅啓介、菅田峻光、濱田康宏、小川大輔、畠山哲宗、土居智和、出口一志、羽場礼次、黒瀬 顕、田宮 隆
2. 発表標題 診断と治療に苦慮した左前頭葉腫瘍の一例
3. 学会等名 第38回日本脳腫瘍病理学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三宅啓介、藤森健司、豊田康則、小川大輔、畠山哲宗、岡内正信、川西正彦、田宮 隆
2. 発表標題 膠芽腫治療に対する術中支援システム（5-ALAおよびPET）を用いた我々の工夫
3. 学会等名 第25回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三宅啓介、藤森健司、豊田康則、小川大輔、畠山哲宗、岡内正信、川西正彦、田宮 隆
2. 発表標題 2016 WHO分類に基づいた脳腫瘍診断におけるPET検査の有用性
3. 学会等名 社団法人日本脳神経外科学会第79回学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miyake K、Ogawa D、Hatakeyama T、Tamiya T
2. 発表標題 Response assessment of bevacizumab therapy for glioblastoma by using multiple PET tracers
3. 学会等名 第58回日本癌治療学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三宅啓介、藤森健司、豊田康則、小川大輔、畠山哲宗、岡内正信、川西正彦、田宮 隆
2. 発表標題 2016 WHO分類に基づいた脳腫瘍診断におけるPET検査の有用性
3. 学会等名 第38回日本脳腫瘍学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 豊田康則、藤森健司、小川大輔、畠山哲宗、岡内正信、川西正彦、三宅啓介、田宮 隆
2. 発表標題 Pleomorphic xanthoastrocytomaの一例
3. 学会等名 第48回日本小児神経外科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miyake K, Ogawa D, Okada M, Hatakeyama T, Okauchi M, Shindo A, Kawanishi M, Tamiya T
2. 発表標題 Management of intraoperative technological advances [intraoperative MRI, neuronavigation system with PET and 5-aminolevulinic acid (5-ALA) -induced fluorescence image guided surgery] for glioblastoma
3. 学会等名 BRAIN & BRAIN PET 2019 Yokohama Japan (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyake K, Ogawa D, Okada M, Hatakeyama T, Tamiya T
2. 発表標題 Our therapeutic strategies for glioblastoma: Intraoperative support systems [intraoperative MRI, PET, 5-aminolevulinic acid (5-ALA)] and neoadjuvant chemotherapy
3. 学会等名 24TH ANNUAL MEETING and EDUCATION DAY OF THE SOCIETY FOR NEURO-ONCOLOGY, 2019. 11, Phoenix, AZ (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三宅啓介、小川大輔、岡田真樹、畠山哲宗、岡内正信、新堂 敦、川西正彦、田宮 隆
2. 発表標題 膠芽腫に対する術中支援システム（術中MRI、PETおよび5-ALA）を用いた手術の検討
3. 学会等名 第28回 脳神経外科手術と機器学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三宅啓介、小川大輔、岡田真樹、畠山哲宗、岡内正信、新堂 敦、川西正彦、田宮 隆
2. 発表標題 膠芽腫摘出術において術中迅速病理と術中支援システム（5-ALA、PETおよび術中MRI）との比較
3. 学会等名 第37回日本脳腫瘍病理学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyake K, Ogawa D, Okada M, Hatakeyama T, Tamiya T
2. 発表標題 Assessment of the therapeutic effects of angiogenesis inhibitors on recurrent malignant meningioma using positron emission tomography
3. 学会等名 第57回日本癌治療学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三宅啓介、藤森健司、豊田康則、小川大輔、 畠山哲宗、岡内正信、新堂敦、川西正彦、田宮隆
2. 発表標題 中枢神経疾患におけるPET検査の有用性
3. 学会等名 第43回 日本脳神経CI学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	岡田 真樹 (Okada Masaki) (40457346)	香川大学・医学部・助教 (16201)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	田宮 隆 (Tamiya Takashi) (50252953)	香川大学・医学部・教授 (16201)	
研究分担者	畠山 哲宗 (Hatakeyama Yoshihiro) (90602805)	香川大学・医学部・助教 (16201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関