

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 1 日現在

機関番号：84414

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791520

研究課題名(和文) 11C-MET-PETによる悪性神経膠腫の治療効果判定法についての検討

研究課題名(英文) 11C-methionine uptake correlates with MGMT promoter methylation in nonenhancing gliomas

研究代表者

沖田 典子 (Okita, Yoshiko)

独立行政法人国立病院機構大阪医療センター(臨床研究センター)・その他部局等・研究員

研究者番号：10533797

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：非造影神経膠腫20例を対象として術前のMET-PETと腫瘍のMGMTプロモーターのメチル化について検証した。MET-PETのT/N比が1.6以上の症例のMGMTプロモーターのメチル化は平均 $28.0 \pm 26.3\%$ で1.6未満の $0.68 \pm 0.89\%$ と比較し、有意に高かった($p=0.02$)。またT/N比が1.6以上の場合、MGMTプロモーターのメチル化は有意に3%以上であることが示された($p=0.01$)。非造影gliomaでMET-PETの取り込みからMGMTプロモーターのメチル化率が予測できる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Several studies have aimed to detect biomarkers in glioma using noninvasive imaging techniques. This study examines the correlation between 11C-methionine uptake and MGMT promoter methylation in grade and grade nonenhancing gliomas. Data was collected from 20 patients with grade and nonenhancing gliomas who underwent both MRI and 11C-methionine PET as part of their pre-surgical examination. We examined MGMT promoter methylation by quantitative methylation-specific PCR. The mean MGMT promoter methylation for tumors with T/N ratios ≥ 1.6 was $28.0 \pm 26.3\%$, and that for tumors with T/N ratios < 1.6 was $0.68 \pm 0.89\%$. The MGMT promoter methylation for tumors with T/N ratios ≥ 1.6 was significantly higher than that for tumors with T/N ratios < 1.6 ($P < 0.05$). A higher uptake in 11C-methionine PET may reflect increased MGMT promoter methylation. 11C-methionine PET could be a useful tool to detect MGMT promoter methylation in nonenhancing glioma.

研究分野：脳腫瘍

キーワード：glioma MET-PET MGMT

1. 研究開始当初の背景

Temozolomide(TMZ)は悪性神経膠腫に対する標準薬として広く使用され、優れた効果が認められている。TMZ 維持療法期間にMRI で画像上変化の見られない症例も多数見られ、TMZ の維持療法期間はいまだ定まっていない。海外では TMZ の維持投与回数が 6 サイクルで、当院では膠芽腫(Grade4)に対しては 24 サイクル(2 年)、退形成性星細胞腫・退形成性乏突起膠腫(Grade3)に対しては 12 サイクル(1 年)投与しているが、これらの TMZ の最終投与後に ^{11}C -MET-PET の腫瘍部分への取り込み(T/N 比)が低下しているかをまず検証する。その上で、TMZ 終了時の T/N 比と再発までの期間を検証して、維持療法期間の妥当性を検討する。また悪性神経膠腫では遺伝子変異により TMZ への反応性や予後が異なることが知られており、1p/19qLOH, MGMT 等の遺伝子解析とあわせて悪性神経膠腫の遺伝子変異の違いによる ^{11}C -MET-PET の変化を明らかにすることを目的とする。

2. 研究の目的

本研究では神経膠腫の患者に対し過去に ^{11}C -MET-PET を経時的に撮像した画像評価を行う。また、grade3/4 の初発悪性神経膠腫の患者に対し 2)TMZ 維持療法期間に経時的に ^{11}C -MET-PET を行い集積の変化を評価する。3) 1p/19q LOH, MGMT 等の遺伝子解析を行い、4) 遺伝子変異の違いによる TMZ 維持療法投与期間検証のための治療効果判定を ^{11}C -MET-PET で評価し、投与期間の妥当性を検討する。またあわせて 5)遺伝子解析結果を検討していく。

3. 研究の方法

1) 過去の症例での ^{11}C -MET-PET を経時的に撮像した画像評価を行う。

過去 ^{11}C -MET-PET の研究を行っており、悪性神経膠腫の ^{11}C -MET-PET のデータが蓄積されている。まず過去の症例を用いて、治療開始からの時間と ^{11}C -MET-PET の T/N 比についてまとめ、非再発症例で治療とともに経時的に T/N 比が低下するか確認する。過去の報告では、初期治療後の T/N 比と再発までの期間が関連することが報告されているが、治療開始 6 ヶ月または 1 年の T/N 比が再発までの期間と関連するかどうかを検証する。

2) TMZ 維持療法期間に経時的に ^{11}C -MET-PET を行い集積の変化を評価する。

初発悪性神経膠腫の当院における治療方針は次のとおり。

・膠芽腫(Grade4) : RT+TMZ、さらに TMZ 維持療法 24 サイクル(2 年)

・退形成性星細胞腫・退形成性乏突起膠腫(Grade3) : RT+TMZ、さらに TMZ 維持療法 12 サイクル(1 年)

これらの初発治療を行った患者について、術前、放射線治療と TMZ による初期治療後、TMZ 維持療法 6 サイクル後、12 サイクル後、18 サイクル後、24 サイクル後に MRI の造影範囲と ^{11}C -MET-PET の集積を評価する。

3) 1p/19qLOH, MGMT のプロモーター領域のメチル化等の遺伝子解析

採取された組織から FISH、MLPA 法、Methylation specific PCR(MSP)、シーケンス、免疫染色による IDH1/2 変異、1p/19q LOH、p53、MGMT のプロモーター領域のメチル化など各種の遺伝子解析を行う。遺伝子変異による予後との相関や ^{11}C -MET-PET の経時的变化の相関について検証する。

4) ^{11}C -MET-PET の集積の変化と予後との相関を評価し、 ^{11}C -MET-PET による TMZ 維持療法投与期間検証のための治療効果判定の指標の妥当性を検討する。

上記 1)-3)について、経時的变化・予後との相関を検証する。

膠芽腫においては TMZ の 24 回投与を完遂できる症例は限られる可能性があるが、退形成性星細胞腫・退形成性乏突起膠腫(Grade3)の腫瘍については 20 例の経時的变化データを得ることを目標とする。悪性神経膠腫の ^{11}C -MET-PET による経時的变化は平成 23 年よりすでに開始しており、十分なデータを得ることが可能である。

Grade3 の退形成性星細胞腫・退形成性乏突起膠腫について得られる結果と仮説は次のとおりである。

(1)T/N 比は治療開始後 6 ヶ月以降変化がない→ TMZ の維持療法は 6 回で十分

(2)T/N 比は治療開始後 12 ヶ月以降変化がない TMZ の維持療法は 12 回で十分

(3)T/N 比は治療開始後 12 ヶ月目の TMZ 終了時には、再発の目安である $\text{T/N}>1.3$ を超えている症例が多い TMZ の維持療法を 12 回以上に増やす。

得られる結果をもとに、TMZ の維持療法の期間についてガイドラインへの提案を行う。

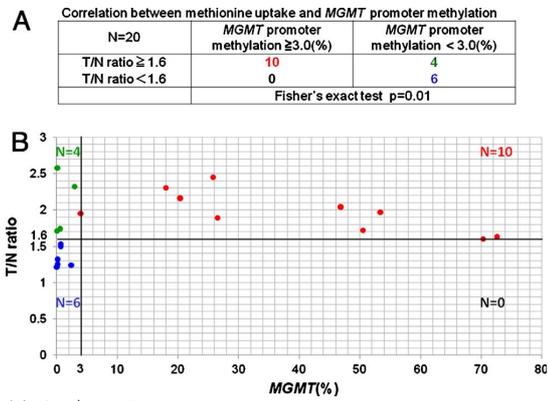
5) 遺伝子解析結果と新たな治療方針の検

耐

3)の遺伝子解析結果(+・-)と経時的変化を検証する。Grade3の退形成性星細胞腫・退形成性乏突起膠腫においては、IDH1/2変異、1p/19q LOH、MGMTのプロモーター領域のメチル化のある症例では予後良好であることがこれまでの報告やEORTCなどの多施設共同試験で明らかになっている。予後不良群(IDH1/2 wild type例、1p/19q LOH codeletionのないもの、MGMTのプロモーター領域のメチル化のないもの)では¹¹C-MET-PETによるT/N比の低下が小さいことが予想される。これが明らかであればより腫瘍の活動性を抑えるために、インターフェロンやカルボプラチン・ベバシズマブなどの化学療法剤・分子標的薬を加えることにより、治療効果が増強する可能性がある。

4. 研究成果

非造影神経膠腫 20 例を対象とし、術前のMET-PETの取り込みと腫瘍のMGMTプロモーターのメチル化率について検証した。15例が初発、5例が再発でgrade2が15例、grade3が5例であった。Diffuse astrocytoma9例、oligoastrocytoma2例、oligodendroglioma4例、anaplastic astrocytoma4例、anaplastic oligodendroglioma1例であった。20例ともMRIで造影されなかった。MGMTプロモーターのメチル化は定量化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との相関について検討した。MET-PETのT/N比が1.6以上の症例のMGMTプロモーターのメチル化率は平均 28.0 ± 26.3 で、1.6未満の 0.68 ± 0.89 と比較し、有意に高かった($p=0.02$)。また、T/N比が1.6以上の場合、MGMTプロモーターのメチル化率は有意に3%以上であることが示された($p=0.01$)。非造影神経膠腫でMET-PETの取り込みから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。

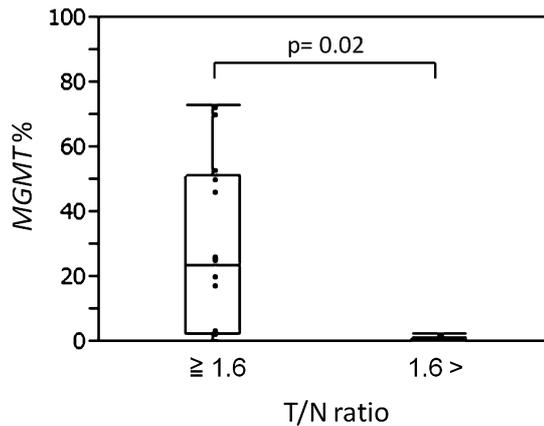


論文2)より

Figure 1

A: Correlation between MGMT promoter methylation and methionine uptake ($p = 0.01$, Fisher's exact test).

B: Plot to demonstrate the correlation between T/N ratio and MGMT promoter methylation. Ten patients with T/N ratio ≥ 1.6 and MGMT promoter methylation $\geq 3\%$ were plotted with red dots. Four patients with T/N ratio ≥ 1.6 and MGMT promoter methylation $< 3\%$ were plotted with green dots. Six patients with T/N ratio < 1.6 and MGMT promoter methylation $< 3\%$ were plotted with blue dots.



論文2)より

Figure 2

Boxplots of MGMT promoter methylation correlated with T/N ratio values. The MGMT promoter methylation for samples with a T/N ratio ≥ 1.6 were significantly higher than that for samples with a T/N ratio < 1.6 ($p = 0.02$, unpaired t-test).

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文)(計 21 件)

- 1) Yamada S, Okita Y, Shofuda T, (他 4 名、2 番目) : Ipsilateral hemiparesis caused by putaminal hemorrhage in a patient with horizontal gaze palsy with progressive scoliosis: a case report. *BMC Neurol.* 2015 Mar 10;15:25. 査読【有】
- 2) Okita Y, Nonaka M, Shofuda T (他 6 名、1 番目) : ^{11}C -methionine uptake correlates with MGMT promoter methylation in nonenhancing gliomas. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 Oct;125:212-6. 査読【有】
- 3) Okita Y, Nonaka M, Umehara T, (他 4 名、1 番目) : Efficacy of temozolomide and bevacizumab for leptomeningeal dissemination of recurrent glioblastoma. *Oncology Letters.* 2015 Apr;9(4):1885-1888. 査読【有】
- 4) Umehara T, Okita Y, Nonaka M, (他 6 名、2 番目) : Choroid Plexus Metastasis from Follicular Thyroid Carcinoma Diagnosed due to Intraventricular Hemorrhage: A Case Report. *Internal Medicine.* in press 査読【有】
- 5) Kinoshita M, Sasayama T, Narita Y, (他 13 名、11 番目) : Different spatial distribution between germinal center B and non-germinal center B primary central nervous system lymphoma revealed by magnetic resonance group analysis. *Neuro Oncol.* 2014 May;16(5):728-34. 査読【有】
- 6) Okita Y, Narita Y, Suzuki T, (他 11 名、1 番目) : Extended trastuzumab therapy improves the survival of HER2-positive breast cancer patients following surgery and radiotherapy for brain metastases. *Mol Clin Oncol.* 2013 Nov;1(6):995-1001. 査読【有】
- 7) Arita H, Narita Y, Ohno M, (他 4 名、5 番目) : Management of glioblastoma in an NF1 patient with moyamoya syndrome: a case report. *Childs Nerv Syst.* 2013 Feb;29(2):341-5. 査読【有】
- 8) Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, (他 3 名、1 番目) : Management of cytomegalovirus infection in a patient with malignant glioma treated with temozolomide and steroids. *Intern Med.* 2012;51(20):2967-71. 査読【有】
- 9) Kinoshita M, Arita H, Goto T, Okita Y, (他 9 名、4 番目) : A novel PET index, ^{18}F -FDG- ^{11}C -methionine uptake decoupling score, reflects glioma cell infiltration. *J Nucl Med.* 2012 Nov;53(11):1701-8. 査読【有】
- 10) Okita Y, Narita Y, Yoshida A, (他 5 名、1 番目) : The late recurrence of ganglioneuroma 21 years after initial presentation with neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012 Oct;29(7):647-51. 査読【有】
- 11) Ohno M, Narita Y, Miyakita Y, Okita Y, Kayama T, Shibui S. Development of secondary skull sarcoma after treatment for childhood acute myeloid leukemia. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2012 Dec;8(4):e49-52. 査読【有】
- 12) Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, (他 5 名、1 番目) : IDH1/2 mutation is a prognostic marker for survival and predicts response to chemotherapy for grade II gliomas concomitantly treated with radiation therapy. *Int J Oncol.* 2012 Oct;41(4):1325-36. 査読【有】
- 13) Ohno M, Narita Y, Miyakita Y, Okita Y, (他 6 名、4 番目) : IDH1/2 mutation is a prognostic marker for survival and predicts response to chemotherapy for grade II gliomas. Histopathological malignant progression of grade II and III gliomas correlated with IDH1/2 mutation status. *Brain Tumor Pathol.* 2012 Oct;29(4):183-91. 査読【有】
- 14) Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, (他 5 名、1 番目) : Long-term follow-up of vanishing tumors in the brain: how should a lesion mimicking primary CNS lymphoma be managed? *Clin Neurol Neurosurg.* 2012 Nov;114(9):1217-21. 査読【有】
- 15) Fukushima S, Narita Y, Shinomiya A, (他 8 名、6 番目) : A case of unclassified high-grade glioma with polar spongioblastoma pattern. *Neuropathology.* 2012 Dec;32(6):604-10. 査読【有】
- 16) Okita Y, Narita Y, Miyakita Y, (他 4 名、1 番目) : Pathological findings and prognostic factors in recurrent glioblastomas. *Brain Tumor Pathol.* 2012 Oct;29(4):192-200. 査読【有】
- 17) Chiba Y, Kinoshita M, Okita Y, (他 12 名、3 番目) : Use of ^{11}C -methionine PET parametric response map for monitoring WT1 immunotherapy response in recurrent malignant glioma. *J Neurosurg.* 2012 Apr;116(4):835-42. 査読【有】
- 18) Hashimoto N, Rabo CS, Okita Y, (他 8 名、3 番目) : Slower growth of skull base meningiomas compared with non-skull base meningiomas based on volumetric

- and biological studies. *J Neurosurg.* 2012 Mar;116(3):574-80. 査読【有】
- 19) Arita H, Kinoshita M, Okita Y. (他 11 名、3 番目): Clinical characteristics of meningiomas assessed by ¹¹C-methionine and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography. *J Neurooncol.* 2012 Apr;107(2):379-86. 査読【有】
- 20) Okita Y., Narita Y, Miyakita Y, (他 5 名、1 番目): Reactivation of cytomegalovirus following treatment of malignant glioma with temozolomide: A case report. *International Cancer Conference Journal.* 2012 Apr(1):53-57. 査読【有】
- 21) Kinoshita M, Goto T, Arita H, Okita Y. (他 9 名、4 番目): Imaging ¹⁸F-fluorodeoxyglucose/¹¹C-methionine uptake decoupling for identification of tumor cell infiltration in peritumoral brain edema. *J Neurooncol.* 2012 Jan;106(2):417-25. 査読【有】

〔学会発表〕(計 11 件)

- 1) 沖田典子、成田善孝、松下裕子、宮北康二、大野誠、滝澤嗣人、福島慎太郎、市村幸一、嘉山孝正、渋井壮一郎. 成人 Grade2 glioma の病理像・IDH 変異・1p/19q LOH の予後との相関について. 第 30 回日本脳腫瘍病理学会 2012.5 名古屋 口演
- 2) 沖田典子、鈴木強、菰池佳史、丸野元彦. 乳がんによる転移性脳腫瘍の臨床像と予後の検討. 第 71 回日本脳神経外科学会総会 2012.10 大阪 ポスター
- 3) 沖田典子、丸野元彦、鈴木強、平山龍一、千葉泰良、木下学、香川尚己、橋本直哉、吉峰俊樹. Grade2、grade3 glioma の病理像・IDH1 変異と MET-PET、FDG-PET との検討. 第 30 回日本脳腫瘍学会 2012.11 広島 ポスター
- 4) 沖田典子 成田善孝 鈴木強 有田英之 宮北康二 大野誠 渋井壮一郎 丸野元彦: 乳癌脳転移巣のホルモンレセプターの変化に基づく治療戦略について. 第 73 回日本脳神経外科学会総会 2013.10 横浜 ポスター
- 5) 沖田典子 成田善孝 有田英之 渋井壮一郎 丸野元彦: 乳癌による転移性脳腫瘍の臨床像と予後の検討. 第 51 回日本癌治療学会学術集会 2013.10 京都 口演
- 6) 沖田典子 桒中正博 山中一行 金村米博 森康輔 宮崎裕子 梅原徹 中島伸: AIDS 患者における脳深部病変に対す

- る内視鏡下生検術の有用性. 第 20 回日本神経内視鏡学会 2013.11 甲府 口演
- 7) 沖田典子 成田善孝 宮原るり子 宮北康二 大野誠 渋井壮一郎: Grade glioma の長期生存者での QOL 調査について. 第 31 回日本脳腫瘍学会学術集会 2013.12 宮崎 ポスター
- 8) 沖田典子 桒中正博 梅原徹 金村米博 中島伸 再発時に癌性髄膜炎を認めた症例でのアバスチンの治療効果について 脳腫瘍を考える会 2014.5.9 大阪 口演
- 9) 沖田典子 桒中正博 正札智子 兼松大介 吉岡絵麻 児玉良典 眞能正幸 中島伸 金村米博 非造影神経膠腫における ¹¹C-methionine PET での MGMT プロモーターメチル化率の予測について 第 74 回日本脳神経外科学会総会 2014.10.16 東京 口演
- 10) 沖田典子 桒中正博 梅原徹 中西克彦 金村米博 中島伸 Low grade glioma における FLAIR 画像での境界不鮮明症例の摘出について 第 19 回日本脳腫瘍の外科学会 2014.9.12 東京 シンポジウム
- 11) 沖田典子 桒中正博 正札智子 兼松大介 吉岡絵麻 児玉良典 眞能正幸 中島伸 金村米博 非造影神経膠腫における ¹¹C-methionine PET での MGMT プロモーターメチル化率の予測 第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会 2014.12.1 東京 ポスター

〔図書〕(計 1 件)

転移性脳腫瘍 診断・治療・管理マニュアル 第 6 章 がん種別における転移性脳腫瘍の特徴 MC メディカ出版 p103-112, 2014 沖田典子 成田善孝

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

沖田 典子 (OKITA YOSHIKO)
大阪医療センター・その他部局等・研究員
研究者番号：10533797