

平成 31 年 5 月 3 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10350

研究課題名(和文) 核酸代謝および低酸素イメージングを用いた脳腫瘍の治療戦略に関する研究

研究課題名(英文) Brain tumor PET research using proliferation and hypoxic imaging

研究代表者

山本 由佳 (Yamamoto, Yuka)

香川大学・医学部・准教授

研究者番号：30335872

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)：悪性腫瘍の特徴として無制限な自律性増殖があげられ、細胞増殖つまり核酸代謝をターゲットとした分子イメージングが注目されている。脳腫瘍における核酸代謝を評価する目的でC-11 4DST PET/CTを行い、分裂能指標や予後との関係を調べた。C-11 4DST PETによる半定量的評価としてSUVやMTVを用いた。

Ki-67とMTVに相関を認めた。単変量解析では生存率とSUVに相関が得られた。SUVが3未満の場合は予後良好であったのに対し、SUVが3以上の場合は予後が不良であった。治療前の核酸代謝を評価する事は予後評価に有用であ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

悪性腫瘍の特徴として無制限な自律性増殖があげられ、細胞増殖つまり核酸代謝をターゲットとした分子イメージングが注目されている。私どもの施設ではDNA合成イメージング剤としてC-11 4DST PETを行っている。また、低酸素イメージングとしてF-18 FMISO PETが可能である。腫瘍内部の悪性細胞の核酸代謝や低酸素状態を非侵襲的に評価する事で、予後評価や腫瘍再発評価における有用性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：A novel radiopharmaceutical, C-11 4DST, has been developed as an in vivo cell proliferation marker based on the DNA incorporation method. We evaluated C-11 4DST uptake on PET/CT in patients with newly diagnosed gliomas and correlated the results with proliferative activity and survival. Linear regression analysis indicated a significant correlation between MTV and Ki-67 index. The result of univariate analysis suggested that SUV was associated with OS. Mean survival for patients with SUV values less than 3.0 was longer, compared with those greater than 3.0. Based on the results of this preliminary study using C-11 4DST PET/CT, MTV seems to be useful for assessment of proliferation and SUV may be useful in the assessment of survival, in newly diagnosed gliomas.

研究分野：PET

キーワード：PET 脳腫瘍 C-11 4DST F-18 FMISO

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

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳実質に発生する原発性脳腫瘍の代表として神経膠腫があり、その診断は主に CT や MRI による形態学的画像診断で行われている。その治療としては、手術、放射線治療、抗がん剤を組み合わせられているが、再発診断や再発後の治療効果判定における画像診断には問題がある。MRI では腫瘍再発なのか、放射線脳壊死かの鑑別は難しく、また、最近では新しい治療として手術時に抗癌剤をしみこませた貼付薬や抗がん剤、分子標的治療薬の新規承認、高精度放射線治療の進歩と相まって、治療効果判定の画像診断評価がさらに難しくなっている。

(2) 私共の施設では、悪性腫瘍のエネルギー代謝亢進に着目し、PET 分子イメージングを用いた代謝画像研究に積極的に取り組んできた。特に腫瘍の細胞増殖能に着目し核酸代謝が PET で評価できる ^{18}F -FLT を他施設に先駆けて脳腫瘍に臨床応用した。その結果では、脳腫瘍である神経膠腫新鮮例では高悪性度と低悪性度で腫瘍集積に有意差を認め、また細胞分裂能の指標である Ki-67 index とも良好な相関を示した。一方、 ^{18}F -FLT PET では脳腫瘍再発と放射線脳壊死の鑑別は難しい場合もある。研究分担者の豊原らは、投与後速やかに DNA 合成に取り込まれ直接的な細胞増殖能が可能な薬剤である ^{11}C -4DST を開発した。 ^{18}F -FLT は DNA には取り込まれず間接的な DNA 合成評価であるが、 ^{11}C -4DST の利点は直接的な DNA 合成評価ができる事である。

(3) 組織として「がん」を考えると、決してがん細胞のみではなく、血管、線維芽細胞、炎症細胞や様々な細胞外基質からなる腫瘍間質つまり微小環境の存在があり、この腫瘍微小環境もがんの形成に大きな役割を担っている。がんの微小環境の特徴の一つが低酸素であり、私共の施設では腫瘍の低酸素状態を評価するために、PET 薬剤の ^{18}F -FMISO を用いた低酸素イメージングを実施している。悪性度評価ではグレード、 ^{18}F -FMISO 集積と悪性度が進むにつれて低酸素状態となり、また、 ^{18}F -FMISO 集積と予後の関係を脳腫瘍新鮮例で検討したところ、治療前の ^{18}F -FMISO PET で分かる低酸素体積の多寡と相関を認め、低酸素体積が多い症例群は低酸素体積の少ない群と比べて予後は不良であった。しかし、腫瘍の再発や治療効果判定において腫瘍組織の細胞増殖能が重要なのか、あるいは低酸素微小環境が重要なのかはまだ明らかではない。

2. 研究の目的

悪性腫瘍の特徴として無制限な自律性増殖があげられ、細胞増殖つまり核酸代謝をターゲットとした分子イメージングが注目されている。私どもの施設では DNA 合成イメージング剤として ^{11}C -4DST PET を行っている。また、低酸素状態を評価するために低酸素イメージングの ^{18}F -FMISO PET を行っている。今回の研究目的は脳腫瘍において腫瘍内部の悪性細胞の核酸代謝や低酸素状態を非侵襲的に評価し、予後評価や腫瘍再発と脳壊死の鑑別における有用性を確認することである。

3. 研究の方法

私共施設で脳腫瘍と診断され PET 検査を施行した患者を対象とした。PET 検査における評価方法は Standardized Uptake Value (SUV) を用い、腫瘍領域と健常大脳半球から比である tumor/normal ratio (T/N 比) を算出した。また、体積評価方法として Metabolic Tumor Volume (MTV) を算出した。脳腫瘍の分裂能指標として術後組織から Ki-67 index を用いた。予後評価として、治療後の生存率を調べた。

4. 研究成果

(1) 予後評価

平均生存率は 549 日であり、調査期間中の生存者は 17 名であった。MTV と Ki-67 index に相関を認めた ($r=0.59$, $p<0.007$)。 ^{11}C -4DST の SUV は生存率と相関を示した ($p<0.02$)。 ^{11}C -4DST の SUV が 3.0

未満の場合平均生存率は1672日であったのに対し、¹¹C-4DSTのSUVが3.0以上の場合は平均生存率が561日であった。これら結果から、治療前の¹¹C-4DSTのSUVやMTVは予後評価に有用である事が示唆された。

(2) 腫瘍再発と脳壊死の鑑別評価

¹¹C-4DST PETの結果

高悪性度脳腫瘍の治療後に、再発と脳壊死の鑑別が困難な17例を対象にした。その結果、11名が腫瘍再発で6名が脳壊死であった。腫瘍再発の¹¹C-4DST SUVは脳壊死のSUVと比べて有意に高値を示した(p<0.05)。また、腫瘍再発の¹¹C-4DST T/N比は脳壊死のT/N比と比べて有意に高値を示した(p<0.05)。

¹⁸F-FMISO PETの結果

高悪性度脳腫瘍の治療後に、再発と脳壊死の鑑別が困難な18例を対象にした。その結果、14名が腫瘍再発で4名が脳壊死であった。腫瘍再発の¹⁸F-FMISO SUVは脳壊死のSUVと比べて有意に高値を示した(p<0.03)。また、腫瘍再発の¹⁸F-FMISO T/N比は脳壊死のT/N比と比べて有意に高値を示した(p<0.02)。

これら結果から、¹¹C-4DST PETと¹⁸F-FMISO PETは腫瘍再発と脳壊死の鑑別に有用である事が示唆された。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

Takami Y, Yamamoto Y, Ueno M, Chiba Y, Norikane T, Hatakeyama T, Miyake K, Toyohara J, Nishiyama Y. Correlation of 4'-[methyl-¹¹C]-thiothymidine uptake with human equilibrative nucleoside transporter-1 and thymidine kinase-1 expressions in patients with newly diagnosed gliomas. Ann Nucl Med. 査読有、32, 2018, 634-641

Mitamura K, Yamamoto Y, Norikane T, Hatakeyama T, Okada M, Nishiyama Y. Correlation of ¹⁸F-FDG and ¹¹C-methionine uptake on PET/CT with Ki-67 immunohistochemistry in newly diagnosed intracranial meningiomas. Ann Nucl Med. 査読有、32, 2018, 627-633

Ishimura M, Yamamoto Y, Mitamura K, Norikane T, Nishiyama Y. A case of glioblastoma with calcified region imaged with ¹⁸F-NaF PET/CT. Clin Nucl Med. 査読有、43, 2018, 764-765

Mitamura K, Yamamoto Y, Kudomi N, Maeda Y, Norikane T, Miyake K, Nishiyama Y. Intratumoral heterogeneity of ¹⁸F-FLT uptake predicts proliferation and survival in patients with newly diagnosed gliomas. Ann Nucl Med. 査読有、31, 2017, 46-52

Tanaka K, Yamamoto Y, Maeda Y, Yamamoto H, Kudomi N, Kawai N, Toyohara J, Nishiyama Y. Correlation of 4'-[methyl-¹¹C]-thiothymidine uptake with Ki-67 immunohistochemistry and tumor grade in patients with newly diagnosed gliomas in comparison with ¹¹C-methionine uptake. Ann Nucl Med. 査読有、30, 2016, 89-96

[学会発表] (計 10 件)

Yuka Yamamoto, et al. Diagnostic value of ¹⁸F-fluoromisonidazole PET in recurrent high-grade gliomas; Differentiation from treatment-induced necrosis. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2018, 2018

Yuka Yamamoto, et al. Clinical PET imaging in pediatric brain tumors. Radiological Society of North America 2018, 2018

Yuka Yamamoto, et al. Correlation of ¹¹C-4DST uptake with isocitrate dehydrogenase 1 mutation in patients with gliomas in comparison with ¹⁸F-FLT uptake. Radiological Society of North America 2018, 2018

Yasukage Takami, Yuka Yamamoto, et al. Correlation of 4'-[methyl-¹¹C]-thiothymidine

uptake with human nucleoside transporter and thymidine kinase-1 expressions in patients with newly diagnosed gliomas. Radiological Society of North America 2018, 2018

Yuka Yamamoto, et al. Correlation of 4'-[methyl-11C]thiothymidine uptake on PET/CT with proliferation and survival in patients with newly diagnosed gliomas. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2017, 2017

Yuka Yamamoto, et al. The use of 4'-[methyl-11C]thiothymidine PET/CT to differentiate recurrence from treatment-induced necrosis in high-grade gliomas. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2017, 2017

Yuka Yamamoto, et al. Clinical PET imaging in brain tumor. Radiological Society of North America 2017, 2017

Yuka Yamamoto, et al. Correlation of intratumor textual heterogeneity on 4'-[methyl-11C]thiothymidine PET/CT with Ki-67 immunohistochemistry and tumor grade in patients with newly diagnosed gliomas. Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2016, 2016

Yuka Yamamoto, et al. Prognostic Value of 4'-[methyl-11C]-thiothymidine PET in patients with newly diagnosed glioma. European Association of Nuclear Medicine 2016, 2016

Yuko Fukuda, Yuka Yamamoto, et al. 4'-[methyl-11C]thiothymidine positron emission tomography in patients with newly diagnosed glioma: Comparison with Gd-DTPA enhanced magnetic resonance imaging. European Association of Nuclear Medicine 2016, 2016

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：西山 佳宏

ローマ字氏名：NISHIYAMA, Yoshihiro

所属研究機関名：香川大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：50263900

研究分担者氏名：畠山 哲宗

ローマ字氏名：HATAKEYAMA, Tetsuhiro

所属研究機関名：香川大学

部局名：医学部附属病院

職名：助教

研究者番号（8桁）：90602805

研究分担者氏名：久富 信之

ローマ字氏名：KUDOMI, Nobuyuki

所属研究機関名：香川大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号（8桁）：20552045

研究分担者氏名：豊原 潤

ローマ字氏名：TOYOHARA, Jyun

所属研究機関名：地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所

部局名：その他部局等

職名：専門副部長

研究者番号（8桁）：50425659

(2)研究協力者

研究協力者氏名：三田村 克哉

ローマ字氏名：MITAMURA, Katsuya

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。