

令和 2 年 5 月 26 日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K19803

研究課題名(和文)ブドウ糖/アミノ酸代謝比画像による脳腫瘍の治療予後評価に関する研究

研究課題名(英文)Evaluation of Hyperglycometabolic Area in Primary Brain Tumors using FDG/Methionine Index PET Imaging

研究代表者

鹿戸 将史(Kanoto, Masafumi)

山形大学・医学部・教授

研究者番号：90400572

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：原発性脳腫瘍は治療が難しい腫瘍の一つである。特に、最も悪性である膠芽腫は手術療法に加えて放射線化学療法を施行しても再発する頻度が高い。この要因には放射線科学療法に抵抗性である癌幹細胞が関与していることが知られている。また癌幹細胞は高血糖領域に存在すること示唆される報告がある。PETでは糖代謝やアミノ酸代謝を画像化することができる。私達は糖/アミノ酸の代謝比画像を作成し、脳腫瘍の悪性度や予後評価に有効か否かを検討した。組織悪性度との相関を認めた。予後に関しては集積の程度と予後に傾向は見られたものの、統計学上有意差は見られなかった。今後は検討症例数、経過観察期間を増やし更なる有用性の検討を行う。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳腫瘍は治療が難しい腫瘍の一つである。特に、最も悪性である膠芽腫は手術療法に加えて放射線化学療法を施行しても再発する頻度が高い。この要因には放射線科学療法に抵抗性である癌幹細胞が関与していることが知られている。また癌幹細胞は高血糖領域に存在すること示唆される報告がある。PETでは糖代謝やアミノ酸代謝を画像化することができる。私達はより高血糖領域を詳細に描出する糖/アミノ酸の代謝比画像を作成し、脳腫瘍の悪性度や予後評価に有効か否かを検討した。この画像法の確立および有用性を明らかにすることにより、癌幹細胞への治療戦略の大きな一助になると考える。

研究成果の概要(英文)：It is difficult to treat primary brain tumors. Especially, although chemoradiation is performed, the prognosis of glioblastomas is extremely poor. Cancer stem cell is important and may exist in hyperglycometabolic area. It is known that cancer stem cell has resistance for chemoradiation. Positron emission tomography (PET) can visualize glucose and amino acid metabolism. We developed the FDG/Methionine Index PET Imaging. This method is expected to visualize more detailed hyperglycometabolic area. We evaluate this method for diagnosis of brain tumors and the prognosis.

We revealed the correlation between this method and pathological grade. For the prognosis, although there is the trend in between standardized uptake value (SUV) and the prognosis, there is no significant difference among them. We will evaluate them in increasing the number of cases and follow up period in the future.

研究分野：放射線診断学

キーワード：脳腫瘍 PET MRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Glioma を代表とする原発性脳腫瘍はいまだ治療が難しい治療の一つである。治療は腫瘍の摘出を目的とした手術療法に加えて、放射線療法や化学療法を組み合わせるのが一般的である。しかしながら、初期治療後の再発や播種が多く、予後不良の疾患である。この一つの要因として、腫瘍の中に癌幹細胞の存在が知られている。癌幹細胞を除去できる最も有効な手段は外科的に摘除することであるが、脳腫瘍は浸潤性に進展するためすべて切除することは困難である。一方、癌幹細胞は放射線療法や化学療法に対して抵抗性であるため、腫瘍が再発する頻度が高いと言われている。癌幹細胞を治療前に評価することは非常に重要であるが、依然として難しい課題である。In vitro の研究でこの癌幹細胞は糖代謝が盛んであることが認められており、注目されている。PET 検査では糖代謝 (FDG-PET)、アミノ酸代謝 (Methionine-PET) をそれぞれ評価することができる。そして、今回私たちは原発性脳腫瘍を対象に、ブドウ糖代謝画像とアミノ酸代謝画像の集積比を画像化、FDG/Methionine index imaging を開発することにより、腫瘍内の糖代謝が活発な部位をより詳細に評価することが出来ると考えた。したがって、本法が腫瘍の grading や予後に如何に関与しているかを明らかにする。

2. 研究の目的

原発性脳腫瘍を対象に、ブドウ糖代謝画像とアミノ酸代謝画像の集積比を画像化、FDG/Methionine index imaging を開発することにより、腫瘍内の糖代謝が活発な部位をより詳細に評価することが出来ると考え、癌幹細胞の存在を反映した画像になると考えた。したがって、本法が腫瘍の組織学的悪性度の grading や予後 (再発、播種など) に如何に関与しているかを明らかにする。

3. 研究の方法

- ・本研究は山形大学医学部倫理委員会の承認を得ている。
- ・2012年1月から2015年9月までに原発性脳腫瘍のために当院脳神経外科を受診し、術前検査として FDG-PET および Methionine-PET が施行された 90 例 (このうち、22 例を解析)。
- ・画像解析ソフトウェア (PMOD) を用い、FDG-PET の Methionine PET (Met-PET) の Standardized uptake value 比 (FDG/Met index) を算出し、このデータを画像化 (FDG/Met index imaging) する (図 1)。
- ・神経放射線診断学を専攻する放射線診断専門医が FDG/Met index imaging の集積域を 3 か所の小さな関心領域 (ROI) を選び、集積の程度である Standardized uptake value (SUV) を測定。3 か所の ROI 内の SUV の最大値の平均値、ROI 内の SUV の平均値の平均値をそれぞれ SUVmax、SUVmean として算出し、測定値とする。これを反対側の正常白質の SUVmax、SUVmean を測定し、腫瘍部の測定値との比を取り、それぞれ T/Nmax、T/Nmean とした。
- ・FDG/Met index 高値域の有無や範囲、またその定量的データを評価。WHO tumor grading (grade ~) や再発期間、再発形式などの相関関係を統計学的に後ろ向きに検討する。
- ・癌幹細胞のマーカーの一つである CD133 の発現率と本法における集積の程度との相関関係を統計学的に検討する。

4. 研究成果

- ・組織学的悪性度である WHO grade と SUVmax ($r=0.50$)、SUVmean ($r=0.48$) ととも中等度の正の関連を認めた (図 2)。
- ・T/Nmax = 1.00 以上、以下で分けると、T/Nmax > 1 群は予後不良である傾向が見られたが、有意

差は認めなかった ($p=0.15$)。(図3)

・Grade 症例 ($n=15$) を $T/N_{max} = 1.00$ 以上、以下で分けると、 $T/N_{max} > 1$ 群は予後不良である傾向が見られたが、有意差は認めなかった ($p=0.125$)。(図4)

・CD133 と本法との関連は現在鋭意解析中である。

・今後は検討症例数、経過観察期間を増やし更なる有用性の検討を行う予定である。

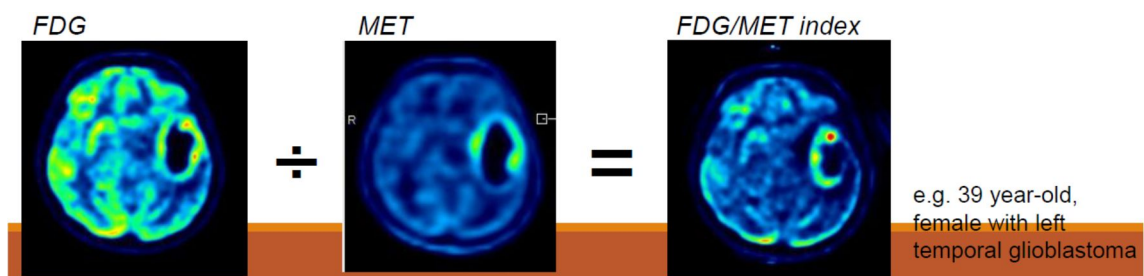


図1. FDG/Met index imaging の概念図

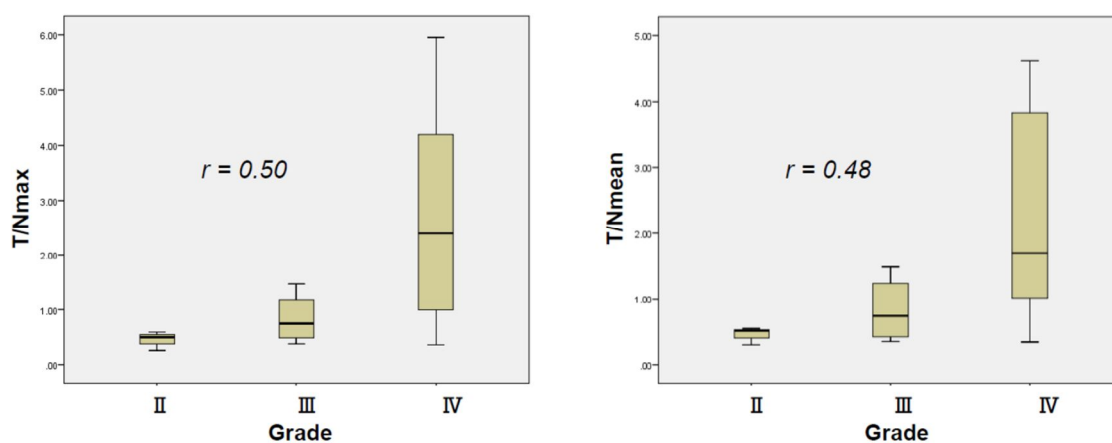


図2. WHO grade と集積の程度との関連

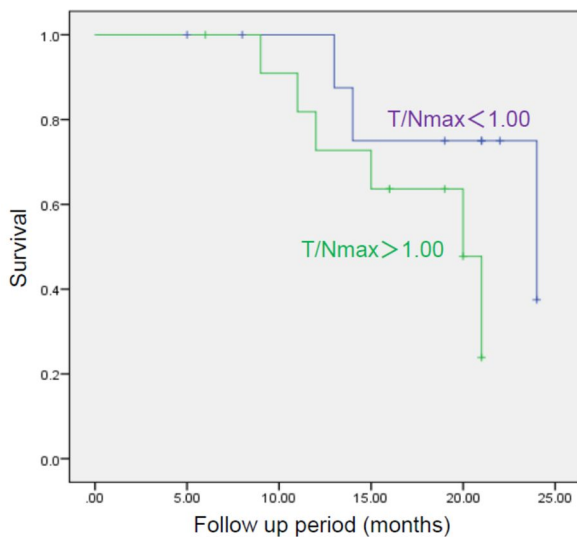


図3. 予後と T/Nmax との関係

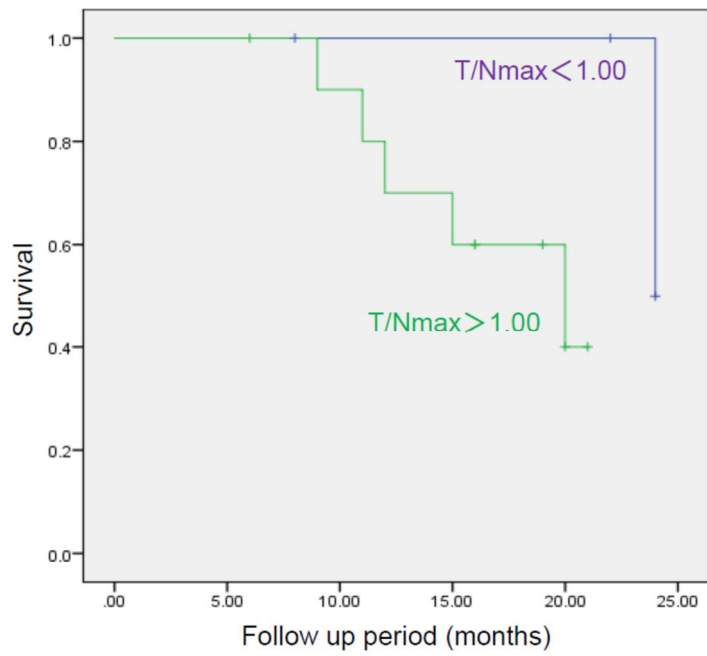


図4 . WHO grade における予後と集積との関係

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10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 Kikuchi K, Hiwatashi A, Togao O, Yamashita K, Kamei R, Kitajima M, Kanoto M, Takahashi H, Uchiyama Y, Harada M, Shinohara Y, Yoshiura T, Wakata Y, Honda H.	4. 巻 60
2. 論文標題 Usefulness of perfusion- and diffusion-weighted imaging to differentiate between pilocytic astrocytomas and high-grade gliomas: a multicenter study in Japan.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 391-401
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00234-018-1991-7	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 Kanoto M, Kirii K, Hiraka T, Toyoguchi Y, Sugai Y, Matsuda K, Sakurada K, Sonoda Y, Hatazawa J, Hosoya T	4. 巻 59
2. 論文標題 Correlation between Hypoxic Area in Primary Brain Tumors and WHO Grade: Differentiation from Malignancy Using 18F-fluoromisonidazole Positron Emission Tomography	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Acta Radiologica	6. 最初と最後の頁 229-235
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0284185117711474.	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 Sakurai K, Kanoto M, Nakagawa M, Shimohira M, Tokumaru A, Kameyama M, Shimoji K, Morimoto S, Matsukawa N, Nishio M, Shibamoto Y.	4. 巻 57
2. 論文標題 Dinosaur tail sign: A useful spinal MRI finding indicative of cerebrospinal fluid leakage.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Headache	6. 最初と最後の頁 917-925
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/head.13075	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 Hiraka, T, Kanoto M, Toyoguchi Y, Igari R, Kato T, Hosoya T	4. 巻 なし
2. 論文標題 Superficial siderosis associated with spinal dural defect: a case report	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Magn Reson Med Sci	6. 最初と最後の頁 1-2
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2463/mrms.ci.2017-0043	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 Kikuchi K, Hiwatashi A, Togao O, Yamashita K, Kamei R, Kitajima M, Kanoto M, Takahashi H, Uchiyama Y, Harada M, Shinohara Y, Yoshiura T, Wakata Y, Honda H	4. 巻 60
2. 論文標題 Usefulness of perfusion- and diffusion-weighted imaging to differentiate between pilocytic astrocytomas and high-grade gliomas: a multicenter study in Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 391-401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00234-018-1991-7	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 Kanoto M, Hosoya T	4. 巻 56
2. 論文標題 Diagnosis of Intracranial Artery Dissection	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Neurol Med Chir(Tokyo)	6. 最初と最後の頁 524-533
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2176/nmc.ra.2015-0294	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 Kanoto M, Kirii K, Toyoguchi Y, Nishihara M, Sakurai K, Murayama K, Noguchi T, Matsuda K, Sakurada K, Sonoda Y, Hosoya T	4. 巻 5
2. 論文標題 Radiological imaging features of glioblastoma with oligodendroglioma component: A comparison with conventional glioblastoma	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Acta Radiol Open	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/2058460116675191.	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 Paulina Due-Tonnnessen, Marco Pinho, Kyrre Emblem, John Hald, Masafumi Kanoto, Andreas Abildgaard, Donatas Sederevicius, Inge Groete, Otto Rapalino, and Atle Bjornnerud.	4. 巻 9
2. 論文標題 The Impact of MRI Features and Observer Confidence on the Treatment Decision-Making for Patients with Untreated Glioma Scientific Reports	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 19898-19898
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-56333-x.	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 Furukawa T, Fabbris C, Ito T, Hiraka T, Goto T, Kubota T, Matsui H, Ohe R, Kanoto M, Kakehata S.	4. 巻 19
2. 論文標題 Facial nerve and chorda tympani schwannomas: Case series, and advantages of using non-rigid registration of post-enhanced 3D-T1 Turbo Field Echo and CT images (TURFECT) in their diagnosis and surgical treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx.	6. 最初と最後の頁 S0385-8146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2019.12.006.	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 Yasuhiro Sugai, Yuuki Toyoguchi, Masafumi Kanoto, Kazukuni Kirii, Toshitada Hiraka, Yoshihiro Konno, Fumika Watarai, Yukinori Kamio, Manabu Seino, Tsuyoshi Ohta, Satoru Nagase	4. 巻 ---
2. 論文標題 Clinical and Image Features: Large-vessel Vasculitis after Granulocyte Colony Stimulating Factor Administration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Radiologica	6. 最初と最後の頁 ---
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 -

〔学会発表〕 計21件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 鹿戸将史
2. 発表標題 頭頸部癌に対する超選択的動注化学放射線同時併用療法の実例ー上顎洞癌を中心にー
3. 学会等名 第47回日本 IVR学会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 紺野義浩, 齊藤晋太郎, 豊口裕樹, 鹿戸将史, 根本建二
2. 発表標題 オクトレオスキヤンの集積亢進を認めた 腭漿液性嚢胞腺腫の1例.
3. 学会等名 第32回日本腹部放射線学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平賀利匡, 豊口裕樹, 菅井康大, 高橋利幸, 小畑淑恵, 鈴木啓介, 紺野義浩, 桐井一邦, 渡會文果, 鹿戸将史
2. 発表標題 複数の脳神経に増強効果を認めたALSの1例
3. 学会等名 第48回日本神経放射線学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋利幸, 鹿戸将史, 平賀利匡, 桐井一邦, 豊口裕樹, 紺野義浩, 菅井康大, 渡會文果, 根本建二
2. 発表標題 胎児性脳室内腫瘍の画像所見
3. 学会等名 第48回日本神経放射線学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 渡會文果, 鹿戸将史, 平賀利匡, 豊口裕樹, 進藤秀樹, 菅井康大, 高橋利幸, 小畑淑恵, 鈴木啓介, 桐井一邦, 根本建二
2. 発表標題 High resolution 3D WATSc法による耳下腺内顔面神経の描出
3. 学会等名 第138回日本医学放射線学会北日本地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋利幸, 平賀利匡, 菅井康大, 進藤秀樹, 小畑淑恵, 紺野義浩, 鈴木啓介, 豊口裕樹, 桐井一邦, 渡會文果, 鹿戸将史, 根本建二
2. 発表標題 稀な胎児脳腫瘍の一例
3. 学会等名 第139回日本医学放射線学会北日本地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 菅井康大、豊口裕樹、進藤秀樹、高橋利幸、平賀利匡、小畑淑恵、鈴木啓介、紺野義浩、桐井一邦、渡會文果、鹿戸将史、根本建二
2. 発表標題 G-CSF 製剤投与後に見られた大型血管炎の3例
3. 学会等名 第139回日本医学放射線学会北日本地方会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鹿戸将史、桐井一邦、平賀利匡、豊口裕樹、根本建二、松田憲一朗、園田順彦
2. 発表標題 脳腫瘍におけるFDG/Methionine index PET imageによる高糖代謝域と悪性度の評価
3. 学会等名 山形ニューロサイエンス研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 菅井康大、鹿戸将史
2. 発表標題 The relationship between 18F-fluoromisonidazole uptake and prognosis among with gliomas
3. 学会等名 日本核医学会学術総会（国際学会）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Masafumi Kanoto, Eiji Moriyama, Takaaki Hosoya, Shinya Sato, Kenji Nemoto, Takamasa Kayama
2. 発表標題 Significance of incomplete floating dural sac sign (iFDSS) on spinal fat suppression T2 weighted image in cerebrospinal fluid leakage
3. 学会等名 Symposium neuroradiologicum（国際学会）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鹿戸将史、平賀利匡、豊口裕樹、渡會文果、桐井一邦、根本建二
2. 発表標題 Delineation of a small intramural hematoma in intracranial branch arterial dissection using iMSDE combined AntiDrive-3D-TSE Black-Blood imaging
3. 学会等名 日本磁気共鳴医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kanoto M, Sugai Y, Kirii K, Hiraka T, Toyoguchi Y, Sugai Y, Hosoya T
2. 発表標題 Evaluation of Hyperglycometabolic Area in Primary Brain Tumors using FDG/Methionine Index PET Imaging; A Pilot Study
3. 学会等名 Progress in Radiology 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 鹿戸将史、菅井康大、桐井一邦、平賀利匡、豊口裕樹、菅井幸雄、細矢貴亮
2. 発表標題 脳腫瘍におけるFDG/Methionine index PET imageによる高糖代謝域と悪性度の評価
3. 学会等名 第46回日本神経放射線学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鹿戸将史
2. 発表標題 “かたち”から入る脳腫瘍画像診断の4つのポイント.
3. 学会等名 第39回神経放射線ワークショップ(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鹿戸将史
2. 発表標題 Natalizumab関連PML：初期MRI画像所見の特徴と問題点
3. 学会等名 第60回日本神経病理学会総会学術研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鹿戸将史
2. 発表標題 形態から考える脳腫瘍画像診断のコツ+
3. 学会等名 CRミッドサマーセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鹿戸将史
2. 発表標題 Systematic ReviewによるNatalizumab関連PMLの画像所見；初期画像所見の特徴と問題点
3. 学会等名 第322回 関西NR勉強会 学術講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鹿戸将史
2. 発表標題 脳脊髄液漏出症の画像診断 MRI所見を中心に
3. 学会等名 第19回日本脳脊髄液減少症研究会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鹿戸将史
2. 発表標題 脳梗塞の画像診断； 典型から非典型まで
3. 学会等名 第79回日本医学放射線学会総会（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鹿戸将史
2. 発表標題 脳動脈解離の画像診断
3. 学会等名 北海道画像診断懇話会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鹿戸将史
2. 発表標題 脳動脈解離の画像診断
3. 学会等名 第75回秋田脳神経画像研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 鹿戸将史	4. 発行年 2018年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 7
3. 書名 各論 脱髄・中毒 特集小児の中樞神経画像診断update	

1. 著者名 鹿戸将史、守山英二、細矢貴亮、佐藤慎哉、根本建二、嘉山孝正	4. 発行年 2018年
2. 出版社 秀潤社	5. 総ページ数 7
3. 書名 脳脊髄液漏出症	

1. 著者名 鹿戸将史	4. 発行年 2018年
2. 出版社 秀潤社	5. 総ページ数 7
3. 書名 T2強調画像・FLAIR画像で高信号を呈する白質の対称性びまん性病変の鑑別・頭部の鑑別診断のポイント	

1. 著者名 鹿戸将史、細矢貴亮	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 9
3. 書名 脳脊髄液漏出症診療指針（嘉山孝正監修）	

〔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
---------	---------------------------	-----------------------	----