

令和 6 年 4 月 26 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08099

研究課題名（和文）DNA合成および低酸素イメージングにテクスチャ解析を応用した脳腫瘍の病態評価研究

研究課題名（英文）PET brain research by applying texture analysis to proliferation and hypoxia 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） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：PET検査では複数のイメージング剤を用いることで様々な代謝情報を得ることができ、テクスチャ解析では腫瘍内部の不均一性を特徴量として表現できる。脳腫瘍患者に¹⁸F-FLTおよび¹⁸F-FMISO PET検査を行い、またテクスチャ解析を応用した。その結果、IDH遺伝子変異予測や予後評価の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

¹⁸F-FLT PETや¹⁸F-FMISO PETを用いて様々な病態評価を行う目的は腫瘍増殖能や低酸素環境を基に予後評価などに役立つ事である。PET画像での半定量的指標として主にSUVやT/N比などが用いられる。今回、テクスチャ解析をPET検査に応用することでSUV以外の新たな画像バイオマーカーとしての特徴量が算出でき、その有用性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：PET scans can provide a variety of metabolic information by using multiple imaging agents. Texture analysis can represent heterogeneity inside the tumor as a feature. We performed ¹⁸F-FLT and ¹⁸F-FMISO PET examinations in patients with brain tumors and also applied texture analysis. The results suggest the possibility of predicting IDH gene mutations and evaluating prognosis.

研究分野：PET分子イメージング

キーワード：PET 脳腫瘍 腫瘍増殖能 低酸素環境 テクスチャ解析

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

2016年に脳腫瘍のWHO分類が改訂され、組織学的診断に分子遺伝子情報を組み合わせた分類に変更になった(Acta Neuropathol. 2016. Louis DN, et al.)。神経膠芽腫はもっとも頻度の高い組織型で予後不良な疾患であるが、遺伝子変異発現の有無で予後、治療効果にばらつきがある。isocitrate dehydrogenase (IDH) 遺伝子はその一つで、IDH1変異がある場合には、変異がない場合よりも予後が良いことが報告されている(Mol Neurobiol. 2016. Cheng W, et al.)。また、O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) 遺伝子のプロモーター領域のメチル化があると、治療薬であるテモゾロマイドが効きやすい(N Eng J Med. 2005. Hegi ME, et al.)。このような評価を医用画像で非侵襲的に行うradiomics研究が近年注目されている。

私共は腫瘍増殖能に着目し、PETでその評価が行える¹¹C-4DST PETを脳腫瘍に応用し、低悪性度と高悪性度の鑑別に有用であることを示した(Ann Nucl Med. 2016. Tanaka K, Yamamoto Y, et al.)。PET画像での半定量的指標として主にSUV (standardized uptake value) が用いられ、また腫瘍体積や病巣活動性を示すMTV (metabolic tumor volume) やTLA (total lesion activity) も用いられている。最近では腫瘍の形状や内部の性状を評価できるテクスチャ解析が注目されている。テクスチャ解析とは画像の基本的構成要素を抽出し、それらの規則性や統計的性質を解析し、画像情報を定量的に評価しようとする手法である。この方法で、一次テクスチャ解析(平均、分散、モード、尖度、歪度)や二次テクスチャ解析(共分散行列、差異行列、依存行列、ランレンジ行列など)として不均一性の特徴量が定量的に算出できる。しかし、PET画像で不均一性を評価するには薬剤の投与量や再構成法などの影響を考える必要があり、PET画像でのテクスチャ解析法はまだ始まったばかりである(Ann Nucl Med. 2017. Mitamura K, Yamamoto Y, et al.)。

また、私共は治療抵抗性と低酸素環境に着目し、その評価が行える¹⁸F-FMISO PETを脳腫瘍に臨床応用している。その結果、¹⁸F-FMISOでは高悪性度のグレードと¹⁸F-FMISOの濃度の鑑別に有用であり、また、低酸素体積が多いと予後不良な事を報告した(Nucl Med Commun. 2012. Yamamoto Y, et al.)。しかし、これらはSUVや低酸素体積評価であり、腫瘍内部の性状を評価したものではない。

¹¹C-4DSTや¹⁸F-FMISO PET検査はグレード分類、予後評価などに有用であるが、さらなる精度向上が求められる。腫瘍内部性状を評価できるなど解析方法は進化している。

2. 研究の目的

PET検査では複数のイメージング剤を用いることで様々な代謝情報を得ることができる。テクスチャ解析では腫瘍内部の不均一性を特徴量として表現できる。脳腫瘍のPET検査にテクスチャ解析を応用し、予後予測、遺伝子変異予測、治療薬の反応性などの評価が従来のPET評価法に加えて向上できるのかを検討する。

3. 研究の方法

脳腫瘍と診断され術前に¹⁸F-FLTおよび¹⁸F-FMISO PET検査を行った患者を対象とした。撮影は当院に設置されているPET/CT装置を用いた。¹⁸F-FLTと¹⁸F-FMISOは3.7MBq/kgを静脈内投与し、¹⁸F-FLTは60分後に15分間の頭部領域の撮影し、¹⁸F-FMISOは120分後に15分間の頭部領域の撮影を行った。半定量的指標は従来から用いられているSUV (standardized uptake value) と腫瘍正常大脳比(T/N比)を求め、テクスチャ解析からは特徴量(mean, homogeneity, entropy, short-run emphasis, long-run emphasis, low-gray-level-zone emphasis, high-gray-level-zone emphasis, など)を算出した。脳腫瘍の組織型は術後の病理学的評価で行った。

4 . 研究成果

(1) ^{18}F -FLT PET とテクスチャ解析について

脳腫瘍と診断され術前に ^{18}F -FLT PET を行った 37 例で検討した。脳腫瘍の悪性度・分裂能評価として Ki-67 指標を求めた。その結果、全例で脳腫瘍を陽性描画できた。Ki-67 との関係では T/N 比に良好な関係を示した ($p=0.02$)。テクスチャ解析による結果では kurtosis ($p=0.03$)、entropy ($p<0.001$)、uniformity ($p<0.001$) など 3 つの特徴量に良好な関係を示した。さらに、テクスチャ解析から求められた指標は T/N 比よりも優れていた。悪性度・分裂能評価に PET を用いたテクスチャ解析の有用性が示唆された。

(2) ^{18}F -FMISO PET とテクスチャ解析について

高悪性度神経膠腫と診断され、治療前に ^{18}F -FMISO PET を行った 38 例の患者で検討した。脳腫瘍の遺伝子変異の一つである IDH 変異の有無を病理学的に評価した。結果は全ての症例で ^{18}F -FMISO 集積を認めた。IDH 変異の有無は、IDH-mutant が 14 例、IDH-wild が 24 例であった。IDH 変異の有無との関係では、SUV は IDH-wild で IDH-mutant と比べ有意に高値を示した ($p<0.02$)。テクスチャ解析では homogeneity ($p<0.02$)、short-run emphasis ($p<0.003$)、long-run emphasis ($p<0.002$)、low-gray-level-zone emphasis ($p<0.02$)、high-gray-level-zone emphasis ($p<0.03$) で IDH-wild と IDH-mutant の間に有意差を認めた。

神経膠腫と診断され、治療前に ^{18}F -FMISO PET を行った 71 例の患者で検討した。予後評価として生存率を求めた。平均生存日数は 521 日であった。テクスチャ解析では homogeneity ($p<0.04$)、entropy ($p<0.03$)、short-run emphasis ($p<0.02$)、high-gray-level-zone emphasis ($p<0.004$) で生存率に有意差を認めた。遺伝子変異の評価、予後評価に PET を用いたテクスチャ解析の有用性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6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 Mitamura K, Norikane T, Takata T, Yamamoto Y, Nishiyama Y.	4. 巻 46
2. 論文標題 18F-Fluoromisonidazole PET in Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease Presenting With Tumefactive Demyelinating Lesion.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 e258-e259
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/RLU.0000000000003429.	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 Norikane T, Mitamura K, Yamamoto Y, Maeda Y, Tanaka K, Hatakeyama T, Miyake K, Toyohara J, Nishiyama Y.	4. 巻 11
2. 論文標題 Correlation of 4'-[methyl-11C]-thiothymidine PET with Gd-enhanced and FLAIR MRI in patients with newly diagnosed glioma.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EJNMMI Res.	6. 最初と最後の頁 42
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13550-021-00785-8.	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 Norikane T, Mitamura K, Yamamoto Y, Hatakeyama T, Miyake K, Toyohara J, Nishiyama Y.	4. 巻 42
2. 論文標題 Correlation of 4'-[methyl-11C]-thiothymidine PET with Ki-67 immunohistochemistry separately in patients with newly diagnosed and recurrent gliomas.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nucl Med Commun.	6. 最初と最後の頁 1322-1327
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MNM.0000000000001463.	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 Uchinomura S, Mitamura K, Norikane T, Yamamoto Y, Oishi A, Hatakeyama T, Miyake K, Nishiyama Y.	4. 巻 43
2. 論文標題 Distinguishing between primary central nervous system lymphoma and glioblastoma using [18F]fluoromisonidazole and [18F]FDG PET.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nucl Med Commun.	6. 最初と最後の頁 270-274
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/MNM.0000000000001510.	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 Morimoto Masatoshi, Kudomi Nobuyuki, Maeda Yukito, Kobata Takuya, Oishi Akihiro, Matsumoto Keisuke, Monden Toshihide, Iwasaki Takanobu, Mitamura Katsuya, Norikane Takashi, Yamamoto Yuka, Nishiyama Yoshihiro	4. 巻 8
2. 論文標題 Effect of quantitative values on shortened acquisition duration in brain tumor 11C-methionine PET/CT	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EJNMMI Physics	6. 最初と最後の頁 34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s40658-021-00379-2	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/oaajnl/vdaa172	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 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 44
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 無
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 -

〔学会発表〕 計4件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 三田村克哉、山本由佳、則兼敬志、西山佳宏
2. 発表標題 香川大学における18F-fluoromisonidazole PETの研究成果と今後の展望
3. 学会等名 日本核医学会中国四国支部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yuka Yamamoto
2. 発表標題 Association between 18F-fluoromisonidazole uptake heterogeneity and isocitrate dehydrogenase 1 mutation in patients with newly diagnosed high-grade gliomas
3. 学会等名 Radiological Society of North America (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三田村克哉、山本由佳、ほか
2. 発表標題 18F-fluoromisonidazole PETによる 悪性神経膠腫のIDH1遺伝子変異の予測
3. 学会等名 日本核医学会中国四国地方会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Fumitoshi Aga, Yuka Yamamoto, et al.
2. 発表標題 4DST uptake in recurrent high-grade gliomas: comparison with treatment-induced necrosis
3. 学会等名 日本核医学会総会
4. 発表年 2019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	久富 信之 (KUDOMI Nobuyuki) (20552045)	香川大学・医学部・准教授 (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	西山 佳宏 (NISHIYAMA Yoshihiro) (50263900)	香川大学・医学部・教授 (16201)	
研究分担者	豊原 潤 (TOYOHARA Jyun) (50425659)	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）・東京都健康長寿医療センター研究所・研究部長 (82674)	
研究分担者	畠山 哲宗 (HATAKEYAMA Tetsuhiro) (90602805)	香川大学・医学部・助教 (16201)	
研究分担者	則兼 敬志 (NORIKANE Takashi) (90623223)	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