

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08170

研究課題名（和文）全身の造血活性を可視化する統合型FLT-PET/MRIによる骨髄不全症の病態解明

研究課題名（英文）Quantitative assessment of bone marrow activity using 18F-FLT PET in bone marrow failure syndrome

研究代表者

辻川 哲也（Tsujikawa, Tetsuya）

福井大学・高エネルギー医学研究センター・准教授

研究者番号：30380033

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）：腸骨のFLT集積は骨髄穿刺や生検から得られた骨髄細胞数や細胞密度と有意に相関した。再生不良性貧血と骨髄異形成症候群において腸骨と椎体のFLT集積は有意な正相関を示した。また、骨髄異形成症候群と比べて再生不良性貧血では椎体のFLT集積の傾きが有意に急峻であった。再生不良性貧血では、病気の進行とともに椎体のFLT集積が有意に低下した。骨髄異形成症候群では、全身のFLT集積が高い場合に有意に生存期間が短縮していた。以上より、FLT PETによる全身骨髄活性のイメージングは、再生不良性貧血と骨髄異形成症候群の鑑別だけでなく、再生不良性貧血の重症度や骨髄異形成症候群の予後を評価しうるものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日常臨床で骨髄を評価する際に腸骨から骨髄穿刺や骨髄生検を行うが、これらは侵襲的であると同時に、サンプリングエラーや検体が全身骨髄を反映していない場合がある。FLT PET検査は非侵襲的に全身の骨髄活性を定量化できるため、骨髄不全症候群においてその鑑別診断、重症度判定や予後予測に有用である可能性がある。

研究成果の概要（英文）：FLT SUVs were significantly correlated with bone marrow cell numbers and cell density. Significant positive correlations between iliac and vertebral SUVs were found in AA and MDS, and a significantly steeper slope of the regression line was found in AA than in MDS. In AA patients, vertebral FLT SUVs significantly decreased as the disease progressed, and in MDS patients, higher whole-body FLT uptake was an indicator of shorter overall survival. Quantitative whole-body bone marrow imaging using FLT PET helps distinguish aplastic anemia from myelodysplastic syndromes, assess severity of aplastic anemia and prognosis of myelodysplastic syndromes.

研究分野：核医学

キーワード：FLT PET/MRI 骨髄不全症

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

骨髄不全症は造血幹細胞の量的/質的減少により血球の減少、多くは汎血球減少症を呈する造血器疾患で、骨髄異形成症候群 (MDS)、再生不良性貧血 (AA)、骨髄線維症 (MF) を含む骨髄増殖性腫瘍等からなる (図 1)。これらにはオーバーラップがあり、急性骨髄性白血病へ進展する例も多く鑑別診断や治療に難渋する。日常臨床では、腸骨や胸骨の限られた部位から得られる少量の骨髄検体を用いて病理学的に確定診断や治療効果判定を行うため、侵襲的であり、検体材料の不足により正確な病理診断が得られない場合や、採取部位が患者の全身骨髄の状態を反映しない場合もあり、非侵襲的な全身骨髄の評価法の確立が急務である。

3'-Deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidine (FLT; 図 2) は、DNA 合成のサルベージ回路に関わるチミンキナーゼ - 1 (TK1) の活性を反映し細胞増殖能を評価出来る PET 薬剤である (図 3)。我々はこれまでに癌に対し FLT-PET を使用し、糖代謝を反映する FDG-PET と比較して、FLT-PET が癌細胞への陽子線/炭素線治療の効果や卵巣癌患者における化学療法の治療効果をより早く正確に検出可能であることを報告してきた [Lin C, et al. J Nucl Med. 2015, Tsuyoshi H, et al. Clin Nucl Med. 2013]。FLT PET は細胞分裂が盛んな骨髄の描出に特に優れていることから、近年、骨髄造血器疾患の病態、骨髄移植後の生着、化学療法後骨髄抑制からの回復の評価に用いられている [Shields AF. Lancet Haematol 2018]。

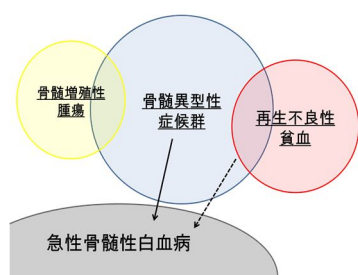


図 1 主な骨髄不全症

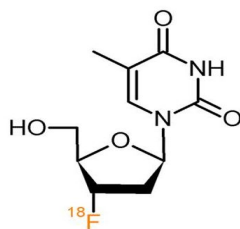


図 2 FLT 構造式

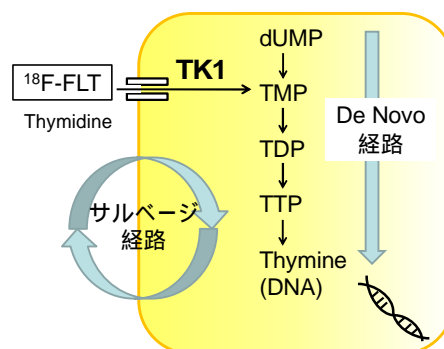


図 3 FLT の集積機序

2. 研究の目的

本研究の目的は、骨髄不全症患者に FLT-PET/MRI を行い、FLT-PET による全身骨髄や髄外造血巣の造血活性と MRI による細胞密度・脂肪髄・鉄沈着の程度を同時に画像化かつ定量化し、骨髄不全症の複雑な病態を解明し、最適な生検部位の同定・鑑別診断・治療効果判定を行うとともに新薬や個別化医療に繋がる画像特性と予測モデルを探索することである。

3. 研究の方法

血球減少を主体とし血液内科外来を受診し末梢血検査や骨髄生検にて骨髄不全症の診断が確定した 68 例を対象とした。全例に骨髄穿刺、うち 51 例に骨髄生検を施行した。骨髄穿刺検体の有核細胞数により低形成骨髄 (<30%)、正常骨髄 (30-70%)、過形成骨髄 (>70%) に分類した。続いて全例に全身 FLT PET/MRI 検査を施行した。

PET 装置は GE 社製 Signa PET/MR、FLT 200MBq の投与 50 分後に全身像を撮像した。PET 撮像は 3D モード、5.5 分/1 ベッド、MR による減弱補正には 2-point Dixon を用いた。PET の画像再構成は OSEM 法 (iteration 3、subset 14、Gaussian filter 3mm) にて行い、投与量を体重で補正し SUV に変換した。

画像解析は、径 15mm の円形の関心領域 (ROI) を胸椎 (Th3,6,9)、腰椎 (L3)、両側の後腸骨棘、上腕骨および大腿骨近位部の計 10 か所におき、FLT の集積程度 (FLT-SUV) を測定した (図 4)。骨髄 FLT-SUV と骨髄病理との相関を検討するとともに、AA と MDS の間で FLT-SUV を比較した。さらに骨髄の FLT-SUV と AA の重症度との関連、および MDS の予後との関連について検討した。

4. 研究成果

最終診断は AA 12 例、MDS 27 例、骨髄悪性腫瘍 12 例、MF 2 例、その他 15 例であった。腸骨 SUV は骨髄細胞数および細胞密度と有意に相関した ($r=0.47$, $p<0.001$ および $\rho=0.65$,

$p < 0.001$)、AA と MDS において腸骨 SUV と椎体 SUV は有意な正相関を示した ($r = 0.65$, $p < 0.05$ and $r = 0.70$, $p < 0.001$) (図 5)。また、MDS と比べ AA において椎体 SUV の傾きが有意に急峻であった ($p < 0.05$)。AA 患者では、病気の進行とともに椎体 SUV が有意に低下した。MDS 患者では、全身 SUV が高い場合に有意に生存期間が短縮していた (HR 3.18, 95% CI: 1.07-9.47, $p = 0.037$) (図 6)。

以上より、FLT PET による全身骨髄活性のイメージングは、AA と MDS の鑑別だけでなく、AA の重症度や MDS の予後を評価しうるものである。

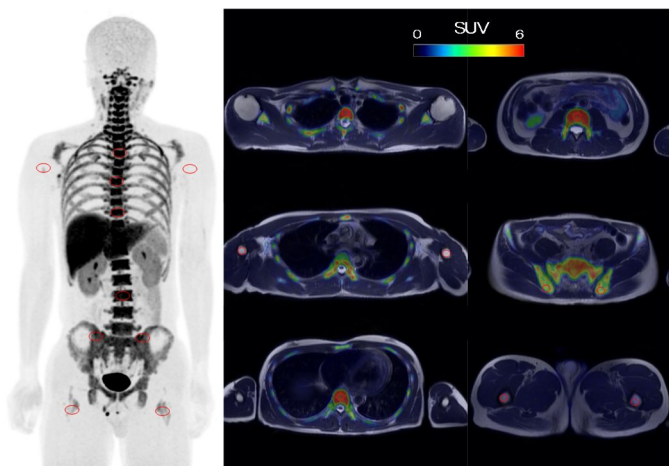


図 4 ROI 測定

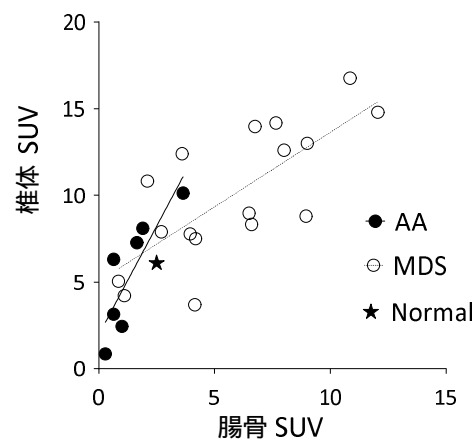


図 5 腸骨と椎体の SUV

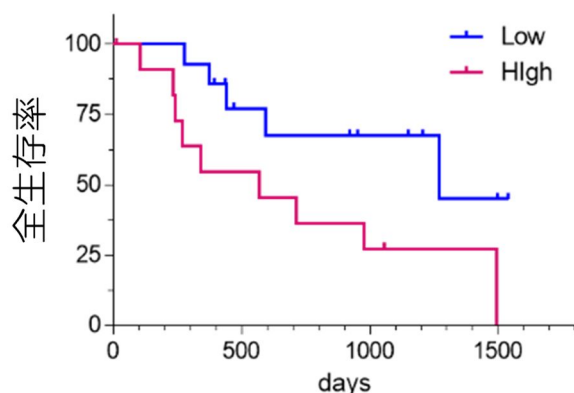


図 6 全身 FLT 集積と MDS の予後

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4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 2件）

1. 著者名 Tsujikawa T, Oikawa H, Tasaki T, Hosono N, Tsuyoshi H, Rahman MGM, Yoshida Y, Yamauchi T, Kimura H, Okazawa H.	4. 巻 10
2. 論文標題 Integrated [18F]FDG PET/MRI demonstrates the iron-related bone-marrow physiology.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 13878
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-020-70854-w.	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 Tsujikawa T, Oikawa H, Tasaki T, Hosono N, Tsuyoshi H, Yoshida Y, Yamauchi T, Kimura H, Okazawa H.	4. 巻 118
2. 論文標題 Whole-body Bone Marrow DWI Correlates With Age, Anemia, and Hematopoietic Activity	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 223-230
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejrad.2019.07.022.	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 Tsuyoshi H, Tsujikawa T, Yamada S, Chino Y, Shinagawa A, Kurokawa T, Okazawa H, Yoshida Y.	4. 巻 75
2. 論文標題 FDG-PET/MRI With High-Resolution DWI Characterises the Distinct Phenotypes of Endometrial Cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Radiology	6. 最初と最後の頁 209-215
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.crad.2019.10.018.	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 Tsujikawa T, Makino A, Oikawa H, Ishida S, Mori T, Kiyono Y, Kimura H, Okazawa H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Assessing the ADC of Bone-marrow on Whole-body MR Images in Relation to the Fat-suppression Method and Fat Content	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	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） 10.2463/mrms.mp.2020-0129.	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 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Tetsuya Tsujikawa, Hiroshi Oikawa, Toshiki Tasaki, Naoko Hosono, Hideaki Tsuyoshi, Mahmudur G. M. Rahman, Yoshio Yoshida, Takahiro Yamauchi, Hirohiko Kimura, Hidehiko Okazawa
2. 発表標題 Integrated 18F-FDG PET/MRI demonstrates the iron-related bone-marrow physiology
3. 学会等名 第79回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辻川哲也、多崎俊樹、細野奈穂子、岡沢秀彦、山内高弘
2. 発表標題 FLT PETを用いた再生不良性貧血と骨髄異形成症候群の病態評価
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tetsuya Tsujikawa, Hiroshi Oikawa, Toshiki Tasaki, Naoko Hosono, Hideaki Tsuyoshi, Yoshio Yoshida, Takahiro Yamauchi, Hirohiko Kimura, Hidehiko Okazawa
2. 発表標題 Whole-body bone marrow DWI correlates with age, anemia, and hematopoietic activity
3. 学会等名 第78回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tetsuya Tsujikawa, Hiroshi Oikawa, Toshiki Tasaki, Naoko Hosono, Takahiro Yamauchi, Hidehiko Okazawa
2. 発表標題 Direct comparison of factors related to bone marrow FDG uptake and MR signals using integrated PET/MRI
3. 学会等名 第14回日本分子イメージング学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 辻川哲也、野上宗伸	4. 発行年 2020年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 7
3. 書名 第4章 臨床各領域での有用性と画像の実際 骨髄・造血系, PET/MRIの臨床	

〔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	細野 奈穂子 (Hosono Naoko) (50509312)	福井大学・学術研究院医学系部門(附属病院部)・講師 (13401)	
研究分担者	森 哲也 (Mori Tetsuya) (40397287)	福井大学・高エネルギー医学研究センター・助教 (13401)	

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
---------	---------