

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：82606  
研究種目：基盤研究(C)（一般）  
研究期間：2019～2023  
課題番号：19K09540  
研究課題名（和文）悪性脳腫瘍におけるAPTイメージングの有用性の確立と臨床応用  
  
研究課題名（英文）Assessment of APT imaging in the malignant brain tumor  
  
研究代表者  
大野 誠（Ohno, Makoto）  
  
国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医長  
  
研究者番号：70598648  
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）：Amide proton transfer (APT) imagingの臨床的有用性を明らかにするために、術中ナビゲーションで位置情報を合わせた摘出標本の病理学的特徴とAPT imaging画像所見の関係を検討した。Ki-67陽性細胞割合>3%に対するAPT imagingの感度は0.59であったが造影MRI画像は0.83で造影MRI画像の方が高かった。Ki-67陽性細胞割合 3%に対するAPT imagingの特異度は0.63であったが造影MRI画像は0.59でAPT imagingの方がやや高かった。放射線壊死では細胞密度の低下によりAPT非高信号として描出されると考えられた。

#### 研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義としてAPT imagingの画像所見と位置情報を合わせた摘出標本の病理組織学的特徴との関係を検討したことが挙げられる。このことにより造影MRIと比較したAPT imagingの臨床的な位置付けが明確になったと考えられる。また今回の研究方法は、術中MRI画像を用いて位置情報を合わせた組織標本採取を行うことで、摘出した組織中の遺伝子変異やタンパクの含有量と対応する画像部位における画像上の特徴との関係を検討することができ、今後の研究に展開できるものと考えられた。

研究成果の概要（英文）：We analyzed the relationship between histopathological characteristics of resected specimens, whose positional information was matched with intraoperative navigation in malignant brain tumors, and amide proton transfer (APT) APT imaging findings. In this study, the sensitivity of APT imaging for detecting regions with a Ki-67 positive cell ratio greater than 3% was 0.59, compared to 0.83 for contrast-enhanced MRI images, indicating a higher sensitivity for the latter. On the other hand, the specificity of APT imaging for regions with a Ki-67 positive cell ratio of 3% or less was 0.63, compared to 0.59 for contrast-enhanced MRI images, showing a slightly higher specificity for APT imaging. These findings suggest that APT imaging may be useful for distinguishing non-tumor tissues.

研究分野：脳神経外科

キーワード：悪性神経膠腫 転移性脳腫瘍 画像 APT imaging

## 1. 研究開始当初の背景

悪性脳腫瘍（悪性神経膠腫、転移性脳腫瘍、中枢神経系原発悪性リンパ腫）の臨床において Magnetic resonance imaging (MRI) は画像診断、手術前検討、治療効果判定における標準的検査法として広く用いられている。MRI では低侵襲で詳細な解剖学的形態情報が得られる一方、病態解析には限界がある。したがって造影増強効果の乏しい腫瘍の評価が困難になること点が課題である。

Amide proton transfer (APT) imaging はタンパクに含まれるアミド基(-NH)のプロトンを検出する新たな分子 imaging 法であり、通常の MRI では得られない生体内の重要な代謝化合物や生態内環境に関与する情報を提供しうる (Wu et al. EJNMMI Phys 2016)。APT imaging は生体内の可動性タンパクやアミノ酸を反映するため、血液脳関門の破綻を反映する造影 MRI よりも直接的な腫瘍の機能・代謝評価が可能と考えられ造影増強効果の乏しい腫瘍の評価に有用である可能性がある。しかし APT imaging は嚢胞性病変、出血、大血管は高信号に描出される (hyperintensity artifact)、sinus 近傍では空気の影響により信号値が欠落するなどの問題点があり、臨床的有用性は明らかではなかった。

## 2. 研究の目的

本研究は悪性脳腫瘍患者 (悪性神経膠腫、転移性脳腫瘍) を対象に、術前検査として行う MRI に APT imaging を追加撮像し、APT imaging と MRI 上の位置情報を合わせた摘出部位の病理学的所見と APT imaging との関係を検討することにより、APT imaging の臨床的有効性の評価を行うことを目的とした。

## 3. 研究の方法

### (1) 組織採取

2017年11月から2019年1月までに当院で手術を行なった症例を対象とした。術前検査としてナビゲーション用 MRI 撮像を行う際に APT imaging を追加撮像する。手術中に腫瘍の一部を複数箇所採取する。摘出時に摘出部位をナビゲーション MRI 画面上で表示し Snapshot 撮影を行い摘出部位の位置情報を取得する (図1)。

手術後にナビゲーション用 MRI と APT imaging を重ね合わせ、術中 Snapshot から得られる位置情報を基に、術中採取した部分に相当する APT imaging 部位を特定する (図2)。

### (2) 免疫組織化学

腫瘍の増殖能はマウスモノクローナル抗 Ki-67 抗体 (MIB-1, Dako, Glostrup, Denmark, 1:100) を用いた免疫組織化学染色で評価した。免疫組織化学染色で細胞核が染色されるものを陽性と判断し、目視で陽性細胞を定量し増殖能を評価した。

### (3) 統計解析

Ki-67 陽性細胞割合 3% を cutoff として、Ki-67 陽性細胞割合 >3% に対する APT imaging と造影 MRI 画像の感度を算出した。Ki-67 陽性細胞割合 ≤3% に対する APT imaging と造影 MRI 画像の特

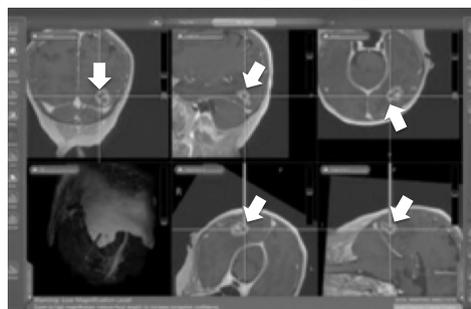


図1: 摘出部位(矢印)を表示したSnapshot

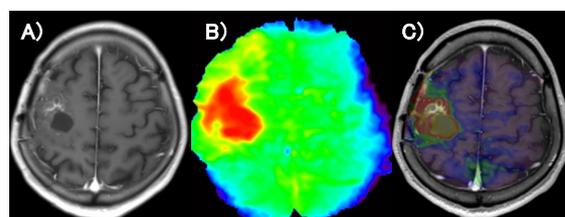


図2: A) 造影T1強調画像、B) APT imaging、C) 造影T1強調画像とAPT imagingの重ね合わせ画像

異度を算出した。APT imaging と造影 MRI 画像の感度と特異度を比較し APT imaging の有用性を評価した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 患者背景

症例は 26 例、男性 10 例 (37.0%)、女性 16 例 (63.0%)、年齢中央値 51 歳 (29-84 歳)であった。1 例は 2 回手術が行われ、解析は 27 回の手術及び診断を対象とした。組織診断の内訳は Glioblastoma, IDH1/2-Wildtype 7 例、Astrocytoma, IDH1/2-mutant 3 例、Oligodendroglioma, IDH1/2-mutant, 1p/19q codeletion 4 例、Diffuse midline glioma, H3K27M-mutant 1 例、転移性脳腫瘍 8 例、放射線壊死 2 例、髄膜腫 1 例、正常脳組織 1 例であった (表 1)。

表1

Diagnosis	Number of cases
Glioma	
GBM, IDH-wildtype	7
Astrocytoma, IDH-mutant	3
Oligodendroglioma, IDH-mutant, 1p/19q codeletion	4
DMG, H3K27M	1
Metastatic brain tumor	8
Radiation necrosis	2
Others	
Meningioma	1
Normal brain tissue	1

##### (2) 組織中 Ki-67 陽性細胞割合

27 回の手術において 1 回の手術で摘出した組織の中央値は 2 個 (1-4 個)で、合計 56 個の組織が採取された。採取した組織の Ki-67 陽性細胞割合は 1%から 90%までばらつきを認め、1-3%が 27 例 (48.2%)、4-49%が 21 例 (37.5%)、50-90%が 8 例 (14.3%)であった。Ki-67 陽性細胞割合 3%を cutoff として以下の検討を進めた。

##### (3) 組織摘出部位と画像との関係

56 個の組織摘出部位の画像上を同定した。腫瘍摘出経路に位置する FLAIR 高信号域外 5 例 (8.9%)、FLAIR 高信号域内で造影増強効果なし/APT 非高信号 13 例 (23.2%)、造影増強効果なし/APT 高信号 3 例 (5.4%)、造影増強効果あり/APT 非高信号 11 例 (19.6%)、造影増強効果あり/APT 高信号 24 例 (42.9%)であった (表 2)。

表2

	MRI			Number of tissues	Ki-67 labeling index	
	Gd	APT	FLAIR		>3%	≤3%
造影増強効果あり/APT 非高信号 11 例 (19.6%)、	-	-	-	5	0	5
造影増強効果あり/APT 高信号 24 例 (42.9%)	-	-	+	13	3	10
	-	+	+	3	2	1
	+	-	+	11	9	2
	+	+	+	24	15	9

##### (4) 組織中 Ki-67 陽性細胞割合と画像との関係

FLAIR 高信号域外の 5 例は全例 Ki-67 陽性細胞割合≤3%であった。放射線壊死と診断された 2 例から得られた 4 組織は全例 Ki-67 陽性細胞割合≤3%であったが、画像では 2 例が造影増強効果を認めたのに対し、3 例は APT 非高信号であった。正常脳組織と診断された組織は Ki-67 陽性細胞割合≤3%であり、FLAIR 高信号域内であったが造影増強効果なし/APT 非高信号であった。

Ki-67 陽性細胞割合>3%の 29 例中 APT 高信号は 17 例 (58.6%)であったのに対し造影増強効果ありは 24 例 (82.8%)

表3

	Ki-67 labeling index	Gd (+)	Gd (-)	Sensitivity	Specificity
で、Ki-67 陽性細胞割合>3%に対する感度は APT imaging より	>3%	24	5	0.83	0.59
も造影 MRI 画像の方が高かった (表 3)。	≤3%	11	16		

Ki-67 陽性細胞割合 $\leq 3\%$ の 27 例中 APT 非高信号は 17 例 (63.0%)であったのに対し造影増強効果なしは 16 例 (59.3%)

で、Ki-67 陽性細胞割合 $\leq 3\%$ に対する特異度は造影 MRI 画像よりも

表4

Ki-67 labeling index	APT (+)	APT (-)	Sensitivity	Specificity
$>3\%$	17	12	0.59	0.63
$\leq 3\%$	10	17		

APT imaging の方がやや高かった (表 4)。

## 考察

本研究結果からは以下の 2 点について考察を行った。

### (1) APT imaging の感度と特異度

今回の検討では造影 MRI 画像と比較し、Ki-67 陽性細胞割合 $>3\%$ に対する APT imaging の感度は造影 MRI 画像よりも低く、Ki-67 陽性細胞割合 $\leq 3\%$ に対する特異度は造影 MRI 画像よりも APT imaging の方がやや高かった。また放射線壊死と診断された 4 例中 3 例では APT 非高信号であり、正常脳組織と診断された組織も APT 非高信号で、APT imaging では非腫瘍組織の鑑別に有用である可能性が考えられた。放射線壊死や正常脳組織では細胞密度の低下や細胞の破壊によりタンパク質が少なくなると考えられ (Park et al. Radiology 2016, Zhou et al. Nat Med 2011)、APT 非高信号として描出されるものと考えられた。

### (2) 研究方法について

本研究は、摘出した組織標本の MRI 上の位置情報を APT imaging と重ねることで APT imaging の画像所見と病理学的所見の比較を行っている。これは術中 MRI 画像を用いて位置情報を合わせた組織標本採取を行うことができる脳神経外科医にとって親和性のある研究方法と考えられた。この手法は摘出した組織中の遺伝子変異やタンパクの含有量と対応する部位における MRI などの画像上の特徴との関係を研究する手段として今後の研究に展開できるものと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 久保優子、里見介史、大野誠、高橋雅道、宮北康二、吉田朗彦、市村幸一、成田義孝、楠本昌彦
2. 発表標題 Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant: Which imaging features should a Radiologist identify?
3. 学会等名 European Congress of Radiology 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 神澤諒、堀田竜也、宇津野俊充、大野誠、成田善孝、長澤宏文、石原敏裕、井原完有、麻生智彦
2. 発表標題 Relationship Between Amide Proton Transfer Imaging and Apparent Diffusion Coefficient Values for High-grade Gliomas and Metastatic Brain Tumors
3. 学会等名 European Congress of Radiology 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年～2021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	久保 優子 (Kubo Yuko) (00815566)	国立研究開発法人国立がん研究センター・中央病院・医員  (82606)	
研究分担者	里見 介史 (Satomi Kaishi) (10633977)	杏林大学・医学部・講師  (32610)	

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