

令和 4 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17164

研究課題名(和文) 膠芽腫の代謝変化に着目した個別化医療に向けた核医学的画像診断手法の開発

研究課題名(英文) Development of Nuclear Medicine Imaging Techniques for Personalized Medicine Focusing on Metabolic Changes in Glioblastoma

研究代表者

子安 翔 (Koyasu, Sho)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：80781913

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：膠芽腫は極めて予後不良な頭蓋内悪性腫瘍である。近年イソクエン酸脱水素酵素(以下IDH)遺伝子変異の有無により、生物学的特性や予後が大きく異なる二群に大別されることになった。本研究では、腫瘍細胞(膠芽腫細胞およびHPV関連子宮頸癌細胞株)モデルと免疫不全マウスに移植したモデルにおいて、¹⁴C-酢酸の取り込み量の変化を比較したところIDH変異型細胞株では、細胞レベルでもマウスレベルでも¹⁴C-酢酸の集積が増加することが確認でき、摘出腫瘍切片においても¹⁴C-酢酸の分布が腫瘍細胞と同等に比較的均一であることが確認され、IDH変異を評価する新たなイメージング法として期待できることが分かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膠芽腫におけるIDH変異は重要な予後因子であることがわかっているがその評価は腫瘍を採取してくる必要があるが、これまで非侵襲的な術前診断方法はまだ確立されたものがなかった。今回の研究で、標識した酢酸を用いることでその代謝変化をとらえ、集積量の差として遺伝子変異を可視化できる可能性が示された。これはすなわち直接的に細胞を採取することなく画像技術によって遺伝子変化を診断できる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Glioblastoma is an intracranial malignancy with an extremely poor prognosis. Recently, isocitrate dehydrogenase (IDH) mutations have led to the classification of glioblastoma into two major groups with very different biological characteristics and prognoses. In this study, we compared changes in ¹⁴C-acetate uptake in tumor cell models (glioblastoma cell line and HPV-associated cervical cancer cell line) and in xenograft mice model. In tumor sections, the distribution of ¹⁴C-acetic acid was found to be relatively homogeneous. These results indicates the possibility of a new in vivo imaging method to evaluate IDH mutations.

Translated with www.DeepL.com/Translator (free version)

研究分野：画像診断学

キーワード：膠芽腫 IDH 核医学 変異 酢酸

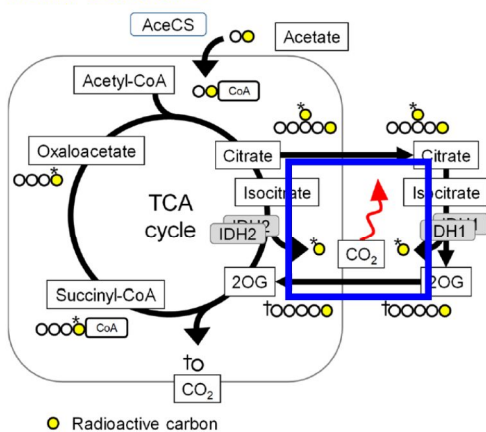
1. 研究開始当初の背景

神経膠腫は最も頻度の高い原発性悪性脳腫瘍であり、中でも膠芽腫は最頻かつ最も悪性度が高く、生存期間中央値が1年、五年生存率が8%以下と極めて予後不良な疾患である。2016年のWHO分類から膠芽腫はIDH遺伝子変異の有無によりまず分類することとなった。その結果、IDH野生型患者では予後の中央値が10か月であるのに対し、IDH変異型では予後の中央値は2年と、生物学的特性が大きく異なる二群に大別されることになった。

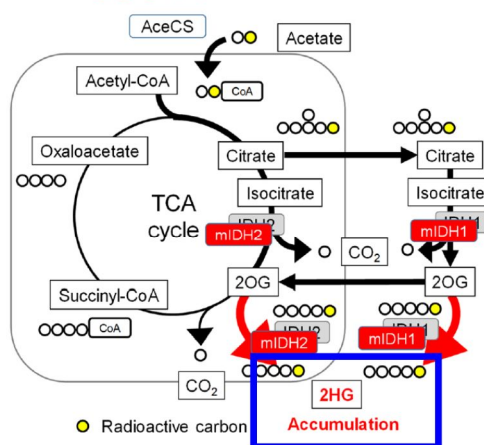
しかしその診断方法は、組織採取以外に方法がなく、とくに脳腫瘍はほかの癌種と異なり、周囲が正常脳組織であり組織の採取の際の侵襲が大きい、もしくは解剖学的に採取不能な状況が多い。

先行研究としては magnetic resonance spectroscopy (以下 MRS) を用いた方法などが報告されていた。膠芽腫で見られる IDH の変異が機能獲得型変異であり、2-HG という代謝物を産生するという事実に着目し、2012年に Andronesi ら (Sci Transl Med, 2012) と Choi ら (Nat Med, 2012) が報告している。しかし、現在まで MRS を用いた方法の有用性は限定的で、臨床で確立するのは困難であるとされる (Leather et al. Metabolites, 2017)。その理由としては、正常脳組織において高濃度で存在しているグルタミン酸、グルタミン、 γ アミノ酪酸などといった化合物と 2-HG との信号のピークが重なっており、2-HG の信号を上記の生体内物質由来の信号から分離して同定することが困難であるからである。したがって実臨床ではまだ使用が難しく、確立されたものがない状況であった。

IDH1 変異なし



IDH1 変異あり



Koyasu et al. *J Neurooncol.* 2019 Dec; 145(3):441-447

2. 研究の目的

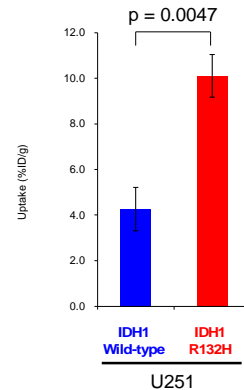
IDH 変異が機能獲得型変異であり、2-HG という代謝物の蓄積が IDH 変異陽性膠芽腫細胞のフェノタイプとして報告されていることに注目し、「代謝物の蓄積」をターゲットとしうる核医学的イメージング手法を手段として、野生型と IDH 変異型の膠芽腫を診断する方法を開発すること。

3. 研究の方法

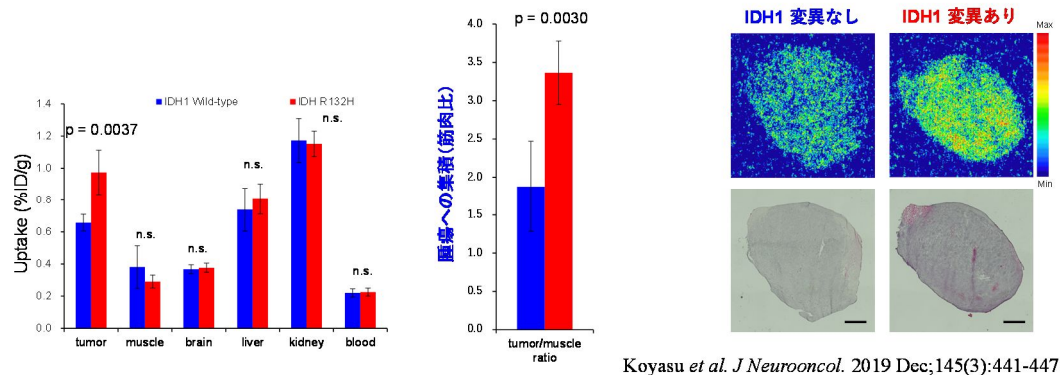
本研究では、まず放射性同位元素で標識した酢酸を用いて、培養がん細胞およびその腫瘍モデルマウス、そして患者由来の腫瘍細胞とその移植モデルマウスにおける IDH 野生型細胞と変異型細胞での取り込みの違いを、液体シンチレーションカウンター、オートラジオグラフィで撮影し比較する。また、変異型細胞内に集積した放射能の化学形態について推定する。

4. 研究成果

まずすでに樹立済みの膠芽腫細胞株である U251 に対して安定的に変異型 IDH を導入した株を用いて、 ^{14}C -酢酸の取り込み量の変化を比較したところ、U251 / IDH1 R132H 細胞では野生型に比べ ^{14}C -酢酸の取り込みが有意に高かった (10.11 ± 0.94 v.s. 4.26 ± 0.95 %dose/mg、 $p = 0.0047$)。次にすでに作成済みの変異型 IDH の発現ベクターを用いて、異なる細胞株として HeLa でも安定細胞株を樹立し、上述の U251 と同様の実験を行い、取り込み変化が脳腫瘍以外のがん細胞でも再現可能な一般的な事実であることも確認できた。



次に、免疫不全マウス (balb/c nu) に対して皮下移植モデルを作成し、biodistribution study およびオートラジオグラフィでの集積を評価した。*in vivo* でも U251 / IDH1 R132H 細胞からなる



Koyasu et al. *J Neurooncol.* 2019 Dec;145(3):441-447

腫瘍では野生型に比べ ^{14}C -酢酸の取り込みが有意に高かった (0.97 ± 0.14 対 0.66 ± 0.05 %ID / g; $p = 0.0037$)。腫瘍と筋肉の比率についても U251 / IDH1 R132H 腫瘍で有意に高かった (3.36 ± 0.41 対 1.88 ± 0.59 、 $p = 0.0030$)。オートラジオグラフィでは、U251 / IDH1 R132H 腫瘍組織切片の放射能が U251 / IDH1 野生型腫瘍の放射能よりも高く、HE 染色との対比では腫瘍全体に比較的均一に集積上昇がみられることが確認された。これらの結果を学術雑誌にて発表した。(Koyasu et al. *J Neurooncol.* 2019;145:441-447. doi: 10.1007/s11060-019-03322-9. 査読有)

次に、腫瘍組織に取り込まれた酢酸がどういった化合物で集積しているかを検討した。酢酸代謝には脂肪酸合成経路も存在するため、もしも仮説通りに 2-ヒドロキシグルタル酸として貯留しているのであれば、 ^{14}C の radioactivity は水相に存在すると仮説をたてた。そこで、U251 IDH 野生型および IDH R132H に ^{14}C -Acetate を取り込ませた後細胞を抽出し、 ^{14}C -Acetate や 2-ヒドロキシグルタル酸などが含まれることが予想される水相画分の放射能測定を行ったところ、IDH R132H では取り込みの上昇がみられる結果であった。また管理区域内で具体的な代謝物を同定・評価する方法として関連する代謝物を薄層クロマトグラフィー (TLC) 法で検証したところ、IDH 変異細胞群ではグルタミンよりサイズの小さい化合物への集積亢進が確認された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Nishio Mizuho, Koyasu Sho, Noguchi Shunjiro, Kiguchi Takao, Nakatsu Kanako, Akasaka Thai, Yamada Hiroki, Itoh Kyo | 4. 巻 196 |
| 2. 論文標題 Automatic detection of acute ischemic stroke using non-contrast computed tomography and two-stage deep learning model | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Computer Methods and Programs in Biomedicine | 6. 最初と最後の頁 105711 ~ 105711 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmpb.2020.105711 | 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 Hamaji Masatsugu, Koyasu Sho, Omasa Mitsugu, Nakakura Akiyoshi, Morita Satoshi, Nakagawa Tatsuo, Miyahara So, Miyata Ryo, Yokoyama Yuhei, Kawakami Kenzo, Suga Michiharu, Takahashi Mamoru, Terada Yasuji, Muranishi Yusuke, Miyahara Ryo, Sumitomo Ryota, Huang Cheng-Long, Aoyama Akihiro, Takahashi Yutaka, Date Hiroshi | 4. 巻 51 |
| 2. 論文標題 Are volume-dependent parameters in positron emission tomography predictive of postoperative recurrence after resection in patients with thymic carcinoma? | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Surgery Today | 6. 最初と最後の頁 322 ~ 326 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00595-020-02045-z | 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 Koyasu Sho, Otani Tomoaki, Minamiguchi Sachiko, Nakamoto Yuji, Togashi Kaori | 4. 巻 45 |
| 2. 論文標題 Hyperestrogenism on 18F-FDG PET/CT in a Patient With Estrogen-Producing Ovarian Clear Cell Carcinoma | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Nuclear Medicine | 6. 最初と最後の頁 e320 ~ e322 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLU.0000000000003009 | 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 Koyasu Sho, Nishio Mizuho, Isoda Hiroyoshi, Nakamoto Yuji, Togashi Kaori | 4. 巻 34 |
| 2. 論文標題 Usefulness of gradient tree boosting for predicting histological subtype and EGFR mutation status of non-small cell lung cancer on 18F FDG-PET/CT | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine | 6. 最初と最後の頁 49 ~ 57 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-019-01414-0 | 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 Koyasu Sho, Shimizu Yoichi, Morinibu Akiyo, Saga Tsuneo, Nakamoto Yuji, Togashi Kaori, Harada Hiroshi | 4. 巻 145 |
| 2. 論文標題 Increased 14C-acetate accumulation in IDH-mutated human glioblastoma: implications for detecting IDH-mutated glioblastoma with 11C-acetate PET imaging | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Neuro-Oncology | 6. 最初と最後の頁 441 ~ 447 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11060-019-03322-9 | 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 Nakanobo Ryo, Hamaji Masatsugu, Ohsumi Akihiro, Koyasu Sho, Yoshida Hironori, Ozasa Hiroaki, Isowa Masahide, Nakajima Naoki, Yoshizawa Akihiko, Date Hiroshi | 4. 巻 110 |
| 2. 論文標題 Paratracheal Middle Mediastinal Thymic Carcinomas | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 The Annals of Thoracic Surgery | 6. 最初と最後の頁 e39 ~ e41 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.athoracsur.2019.11.014 | 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 Nagao Ayako, Kobayashi Minoru, Koyasu Sho, Chow Christalle C. T., Harada Hiroshi | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 HIF-1-Dependent Reprogramming of Glucose Metabolic Pathway of Cancer Cells and Its Therapeutic Significance | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 238 ~ 238 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20020238 | 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 Kidera Eitaro, Koyasu Sho, Hayakawa Nobuyuki, Ishimori Takayoshi, Nakamoto Yuji | 4. 巻 36 |
| 2. 論文標題 Association between diffuse renal uptake of 18F-FDG and acute kidney injury | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine | 6. 最初と最後の頁 351 ~ 359 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-021-01713-5 | 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 Shimizu Yoichi, Koyasu Sho, Suzukida Mari, Izumi Kiyotaka, Kidera Eitaro, Shindo Takero, Saga Tsuneo, Ono Masahiro, Takaori-Kondo Akifumi, Nakamoto Yuji | 4. 巻 36 |
| 2. 論文標題 Development of a novel Indium-111 radiolabeled mogamulizumab targeting CCR4 for imaging adult T-cell leukemia/lymphoma in vivo | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine | 6. 最初と最後の頁 319 ~ 326 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-021-01706-4 | 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 Koyasu Sho, Nakamoto Yuji | 4. 巻 47 |
| 2. 論文標題 111In-Pentetreotide Uptake Due to COVID-19 Vaccination | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Nuclear Medicine | 6. 最初と最後の頁 271 ~ 272 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLU.0000000000003935 | 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 Kawamura Hitomi, Koyasu Sho, Sugimoto Akihiko, Nakamoto Yuji | 4. 巻 47 |
| 2. 論文標題 Two Cases of Epstein-Barr Virus?Positive Mucocutaneous Ulcer Mimicking Head and Neck Cancers in 18F-FDG PET/CT | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Nuclear Medicine | 6. 最初と最後の頁 e105 ~ e107 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLU.0000000000003807 | 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 Sakurada Hiroki, Koyasu Sho, Sugimoto Akihiko, Nakanishi Etsuro, Nakamoto Yuji | 4. 巻 46 |
| 2. 論文標題 Diffuse Large B-cell Lymphoma | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Nuclear Medicine | 6. 最初と最後の頁 850 ~ 852 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLU.0000000000003737 | 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11件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 子安翔 |
| 2. 発表標題 Targeting immune cells with nuclear medicine (免疫細胞を標的とした核医学) |
| 3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 北口耕輔、中本裕士、子安翔、石守崇好、佐賀恒夫、富樫かおり |
| 2. 発表標題 粘膜悪性黒色腫におけるFDG PET/CTの有用性について |
| 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 弓削瞬介、三宅可奈江、中本裕士、子安翔、大野和子、石守崇好、佐賀恒夫、富樫かおり |
| 2. 発表標題 乳房専用PETの集積の再現性とその診断的意義 |
| 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 Otani T, Nakamoto Y, Kido A, Koyasu S, Miyake K, Ishimori T, Saga T, Togashi K |
| 2. 発表標題 Prognostic value of pretreatment 18F-FDG PET/CT in uterine cervical adenocarcinoma compared to squamous cell carcinoma |
| 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 北口耕輔、中本裕士、子安翔、野橋智美、三宅可奈江、石守崇好、佐賀恒夫 |
| 2. 発表標題 粘膜悪性黒色腫におけるFDG PET/CTの検出能と予後予測能 |
| 3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 尾谷知亮、子安翔、木戸晶、野橋智美、三宅可奈江、石守崇好、佐賀恒夫、安彦郁、山口建、万代昌紀、中本裕士 |
| 2. 発表標題 卵巣明細胞腺癌；MRIによる形態分類に基づいたFDG PET/CTパラメーターの比較 |
| 3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 鈴木田万里、志水陽一、子安翔、進藤岳郎、小野正博、中本裕士 |
| 2. 発表標題 CCR4標的治療薬“Mogamulizumab”の生体内分布の解明を目的としたSPECTイメージング剤の開発。 |
| 3. 学会等名 第60回日本核医学会学術総会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Kitaguchi K, Nakamoto Y, Koyasu S, Ishimori T, Saga T, Togashi K |
| 2. 発表標題 Clinical Significance of FDG-PET/CT for Mucosal Melanomas |
| 3. 学会等名 33rd Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 子安翔、井上令一、進藤岳郎、中本裕士 |
| 2. 発表標題 A Case of Numb Chin Syndrome as a Sign of Relapse for Acute Myeloid Leukemia (Numb chin症候群を呈した再発性急性骨髄性白血病の一例) |
| 3. 学会等名 第50回日本神経放射線学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 子安翔 |
| 2. 発表標題 IDH変異膠芽腫において14C酢酸集積は増加する：11C酢酸PETへの基礎的検討 |
| 3. 学会等名 第39回日本画像医学会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 S. Koyasu, M. Nishio, H. Isoda, Y. Nakamoto, K. Togashi |
| 2. 発表標題 Usefulness of gradient tree boosting for predicting histological subtype and EGFRmutation status of non-small cell lung cancer on 18F FDG-PET/CT |
| 3. 学会等名 EANM 2019 (国際学会) |
| 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 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|