

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：2020～2023

課題番号：20K08026

研究課題名（和文）神経炎症と増殖能イメージングによる脳腫瘍の病態評価研究

研究課題名（英文）Brain tumor PET research using neuroinflammation and proliferation imaging

研究代表者

西山 佳宏（NISHIYAMA, Yoshihiro）

香川大学・医学部・教授

研究者番号：50263900

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）：脳腫瘍にPET分子イメージングを応用し、従来の画像診断と比べて、脳腫瘍の悪性度（グレード分類）遺伝子変異予測、膠芽腫の予後評価など更なる精度向上が求められる。今回、脳腫瘍における反応性アストロサイトを18F-THK5351で評価し、脳腫瘍の描出および悪性度の評価が可能か否かを検討した。その結果、18F-THK5351 PETが脳腫瘍患者で陽性描出できることが確認でき、また悪性度の違いが評価できる事が示唆された。また、神経膠腫と悪性リンパ腫で集積程度が異なる事が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳腫瘍のPET分子イメージングとして11C-Methionineが用いられることが多いが、これはアミノ酸代謝評価である。18F-THK5351 PETでは反応性アストロサイトが評価でき、従来の評価法とは異なるものである。アミノ酸代謝評価では困難であった神経膠腫の悪性度評価、脳腫瘍の組織学的違いである神経膠腫と悪性リンパ腫の鑑別に有用である事が示された。脳腫瘍における反応性アストロサイトを評価することで、脳腫瘍の病態評価に有用である事が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Application of PET molecular imaging to brain tumors requires further improvement in accuracy compared to conventional imaging diagnosis, including prediction of brain tumor malignancy, grading, gene mutation and prognostic evaluation of glioblastoma. In this study, we evaluated reactive astrocytes in brain tumors with 18F-THK5351 to determine whether brain tumors can be delineated and whether grading can be assessed. The results confirmed that 18F-THK5351 PET can draw positive images in patients with brain tumors, and suggested that it is possible to evaluate differences in malignancy. The results also suggested that the degree of accumulation was different between glioma and malignant lymphoma.

研究分野：PET分子イメージング

キーワード：PET 分子イメージング 脳腫瘍 膠芽腫 神経炎症

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん組織は腫瘍細胞とそれを支える間質と呼ばれる成分から構成されている。膠芽腫の場合、腫瘍細胞とアストロサイトや血管内皮細胞などの支持組織から構成され、また腫瘍境界部では腫瘍細胞の浸潤能の高さもあり正常細胞が反応性アストロサイトとして形質変化を起こし、腫瘍細胞が微小環境に応じて協調的または排他的に働く、という複雑な多細胞性を構築している。実際、術後標本で腫瘍境界部分を検討した結果、境界部分では反応性アストロサイトやミクログリアの細胞成分が集まり、これら細胞から分泌されるサイトカインなどの因子が腫瘍細胞の未分化性を獲得し、治療抵抗性になる事が報告されている(Brain Tumor Pathol. 2019. Hide T, et al.)。

脳腫瘍の分子イメージングにおいて ^{18}F -FLT PET 検査は核酸代謝を通じて腫瘍分裂能を評価できる利点があり、私共は悪性度評価や治療効果判定・予後評価の有用性を報告している(Ann Nucl Med. 2017. Mitamura K, et al)。これはおもに膠芽腫細胞の代謝評価であり、反応性アストロサイトの評価ではない。最近、反応性アストロサイトなど神経炎症イメージング PET 薬剤として ^{18}F -THK5351 が注目されている。 ^{18}F -THK5351 は認知症の神経病理学的な特徴であるタウを陽性描画する PET 薬剤として開発されたが、最近の研究結果からターゲット分子はモノアミン酸化酵素 B (MAO-B) と同定された(J Nucl Med. 2018. Harada R, et al.)。MAO-B はドパミンの代謝酵素で、虚血や神経変性疾患などで増加し、神経炎症イメージングへの応用が期待されている。脳腫瘍と MAO-B の報告では、腫瘍随伴性炎症を表す反応性アストロサイトとの関係が報告されている(Oncotarget. 2018. Sharpe MA, et al.)。

腫瘍組織を考えた場合、膠芽腫細胞以外の微小環境に影響する評価も重要である。脳腫瘍の病理プロセスで神経炎症の関与がどうなのか、それを分子イメージングで評価し、悪性度や予後評価に応用した研究はほとんど見られない。

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分子情報を得ることができる。本研究の目的は脳腫瘍における反応性アストロサイトを ^{18}F -THK5351 で評価し、従来のアミノ酸代謝や腫細胞増殖能の評価である ^{11}C -methionine や ^{18}F -FLT と比べて悪性度や脳腫瘍の鑑別診断が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 ^{18}F -THK5351 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。 ^{18}F -THK5351 は 3.7MBq/kg を静脈内投与し、60 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 SUV (standardized uptake value) を求め、また腫瘍と正常大脳比 (T/N 比) および腫瘍と正常小脳比 (SUVR) 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) 脳腫瘍描出

脳腫瘍と診断され術前に ^{18}F -THK5351 PET を行った 5 例で検討した。その結果、全例で脳腫瘍を陽性描画できた。腫瘍部分の SUV は 1.91 ± 0.66 、T/N 比は 5.38 ± 1.32 であった。 ^{18}F -THK5351 の集積体積 ($111.3 \pm 46.7 \text{ cm}^3$) は MRI で造影される体積 ($57.3 \pm 23.5 \text{ cm}^3$) より有意に大きかった ($p < 0.05$)。 ^{18}F -THK5351 の集積体積と造影される体積は強い相関関係を示した ($r = 0.9$, $p < 0.04$)。

(2) 悪性度評価

高悪性度神経膠腫と診断され、治療前に ^{18}F -THK5351 PET を行った 13 例の患者で検討した

(WHO グレード Ⅰ : 3 名、グレード Ⅱ : 10 名)。結果は全ての症例で ^{18}F -THK5351 集積を認めた。グレード Ⅰ の腫瘍の平均 SUV は 2.34 ± 1.16 、グレード Ⅱ の平均 SUV は 0.54 ± 0.11 、両者に有意差が認められた ($p=0.01$)。また、グレード Ⅰ の平均 T/N 比は 7.96 ± 3.72 、グレード Ⅱ の平均 SUV は 1.84 ± 0.19 、両者に有意差が認められた ($p=0.01$)。高悪性度神経膠腫の鑑別に ^{18}F -THK5351 PET の有用性が示唆された。

(3) 神経膠腫と中枢神経原発悪性リンパ腫との鑑別

脳腫瘍が疑われ、治療前に ^{18}F -THK5351 PET を行った 25 例の患者で検討した(膠芽腫:20 名、中枢神経原発悪性リンパ腫 : 5 名)。評価方法は視覚的に ^{18}F -THK5351 の集積と MRI 造影領域を比較した。半定量的評価は腫瘍 SUV と同側正常小脳比 (SUVR) を算出した。結果として、膠芽腫は 20 例中 15 例で造影領域より広い範囲に ^{18}F -THK5351 集積が見られたが、中枢神経原発悪性リンパ腫では ^{18}F -THK5351 集積がほとんど認められないものが 2 例、3 例は集積があるも造影領域よりも小さかった。膠芽腫の平均 SUVR は 8.00 ± 3.90 、悪性リンパ腫の平均 SUVR は 3.53 ± 1.23 、両者に有意差が認められた ($p=0.01$)。神経膠腫と中枢神経原発悪性リンパ腫の鑑別に ^{18}F -THK5351 PET の有用性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5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 Uchinomura S, Yamamoto Y, Nishiyama Y, et al. | 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 Nuclear Medicine Communications | 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 Mitamura K, Norikane T, Yamamoto Y, Miyake K, Nishiyama Y. | 4. 巻 46 |
| 2. 論文標題 Increased Uptake of 18F-THK5351 in Glioblastoma But Not in Primary Central Nervous System Lymphoma. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Nuclear Medicine | 6. 最初と最後の頁 772-773 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/RLU.00000000000003699. | 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 Hatakeyama T, Kawakita K, Kawai N, Shishido H, Yamamoto Y, Nishiyama Y, Miyake K. | 4. 巻 5 |
| 2. 論文標題 Temporal and spatial changes in reactive astrogliosis examined by 18F-THK5351 positron emission tomography in a patient with severe traumatic brain injury. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Eur J Hybrid Imaging | 6. 最初と最後の頁 26 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s41824-021-00121-2. | 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 Takami Yasukage, Yamamoto Yuka, Norikane Takashi, Mitamura Katsuya, Hatakeyama Tetsuhiro, Nishiyama Yoshihiro | 4. 巻 45 |
| 2. 論文標題 18F-THK5351 PET Can Identify Lesions of Acute Traumatic Brain Injury | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Clinical Nuclear Medicine | 6. 最初と最後の頁 e491 ~ e492 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/RLU.00000000000003165 | 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 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3件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

| |
|-------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名 三田村克哉、西山佳宏、ほか |
| 2. 発表標題 18F-THK5351 PETにおける膠芽腫と中枢神経原発悪性リンパ腫の集積について |
| 3. 学会等名 日本核医学会総会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---------------------------------------------|
| 1. 発表者名 三田村克哉、前田幸人、山本由佳、則兼敬志、西山佳宏 |
| 2. 発表標題 高悪性度神経膠腫における18F-THK5351 PETの初期経験 |
| 3. 学会等名 日本核医学会総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|-------------------------------------------------|
| 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 高悪性度神経膠腫における18F-THK5351 PETと造影MRIの比較 |
| 3. 学会等名 香川県放射線科医会 |
| 4. 発表年 2020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 | 三田村 克哉 (MITAMURA Katsuya) (20715081) | 香川大学・医学部附属病院・病院助教 (16201) | |
| 研究分担者 | 山本 由佳 (YAMAMOTO Yuka) (30335872) | 香川大学・医学部・准教授 (16201) | |
| 研究分担者 | 羽場 礼次 (HABA Reiji) (90304584) | 香川大学・医学部附属病院・准教授 (16201) | |
| 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 |
|---------|---------|
|---------|---------|