

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 6 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22591337

研究課題名（和文） PET 分子イメージングによる脳腫瘍の不均一性評価の研究

研究課題名（英文） Intratumoral heterogeneity in brain tumor using PET molecular 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

研究成果の概要（和文）：

癌組織は同一の病巣であっても浸潤、転移、血管新生などの腫瘍増殖やアポトーシスの発生頻度など内部の性状は不均一である。これら不均一性は癌の増殖能や悪性度とも関係があり、これらを体外から観察して画像化・定量化する事は化学療法や放射線治療などの治療計画においても重要である。今回の研究目的は腫瘍内の不均一性を定量的に評価し、またさまざまな PET トレーサを用いてその違いを明らかにすることである。

研究成果の概要（英文）：

Heterogeneity is a recognized characteristic of malignant tumor. It has been reported to be associated with factors that influence resistance to therapy such as histological features including cellular proliferation, necrosis, and physiological features including degree of vascularity, gene expression, energy metabolism, and oxygenation. All these aspects of intratumoral heterogeneity may affect the biological behavior of tumors in patients, which may manifest as variability in prognosis and treatment response. The purpose of this study was to quantitatively measure intratumoral heterogeneity, and to delineate the differences in the distribution of F-18 FDG, F-18 FLT, and C-11 methionine in patients with primary brain tumors.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：PET 検査、F-18 FDG、F-18 FLT、C-11 methionine、分子イメージング、不均一性、脳腫瘍

1. 研究開始当初の背景

癌組織は同一の病巣であっても浸潤、転移、血管新生などの腫瘍増殖やアポトーシスの

発生頻度など内部の性状は不均一である。これら不均一性は癌の増殖能や悪性度とも関係があり、これらを体外から観察して画像

化・定量化する事は化学療法や放射線治療などの治療計画においても重要である。

2. 研究の目的

今回の研究目的は分子イメージングとして注目されている Positron Emission Tomography (PET) を用いて脳腫瘍である神経膠腫や中枢神経原発の悪性リンパ腫などの腫瘍内部の非均一性評価を行い、悪性度や治療効果判定、予後予測などの評価が可能か否かを検討することである。

3. 研究の方法

(1) 悪性神経膠腫と悪性リンパ腫の腫瘍集積の違い

CTやMRI などでは悪性神経膠腫と悪性リンパ腫の鑑別が難しい場合がある。

8名の悪性神経膠腫と8名の悪性リンパ腫患者にF-18 FDG PET 検査を施行した。PET 検査はF-18 FDG 投与後60分後に実施した。それぞれの患者のPET 検査結果を私共が開発した腫瘍内の不均一性を評価するソフトウェアを用いて評価した。腫瘍内の放射能濃度をプロットし、40%から80%になる領域の傾きを不均一性の指標とした。また、半定量的指標の standardized uptake value (SUV) を用い、腫瘍の最大 SUV (T) と対側大脳の平均 SUV (N) を測定し、T/N 比を算出した。

(2) 悪性神経膠腫の腫瘍集積の違い

CTやMRI などでは悪性神経膠腫の grade IIIとIVの鑑別が難しい場合がある。

7名の grade IIIと9名の grade IV悪性神経膠腫患者にF-18 FDG、F-18 FLT、C-11 methionine PET 検査を実施した。それぞれの検査の間隔は10日以内に行った。PET 検査はF-18 FDG とF-18 FLT の場合は薬剤投与60分後、C-11 methionine の場合は薬剤投与15分後に実施した。ほぼ同時期にMRI 検査を実施し、PET とMRI の重ね合わせを実施した。それぞれの腫瘍内の放射能分布を評価するためSPM8のソフトウェアを用いて検討し、PET 画像のPixel 毎の評価を行った。

(3) 神経膠腫の治療前症例と治療後再発例での腫瘍集積の違い

神経膠腫の治療前と治療後再発において、F-18 FLT PET の有用性について検討した。

対象は神経膠腫患者で、治療前症例36例、治療後再発例が20例である。評価方法は半定量的指標の standardized uptake value (SUV) を用い、腫瘍の最大 SUV (T) と対側大脳の平均 SUV (N) を測定し、T/N 比を算出した。また、組織標本での細胞増殖能Ki-67 標識率との関連についても検討した。

4. 研究成果

(1) 悪性神経膠腫と悪性リンパ腫の腫瘍集積の違い

悪性リンパ腫のT/N比は 2.9 ± 0.6 、悪性神経膠腫のT/N比は 1.1 ± 0.4 であり、悪性リンパ腫のT/N比は有意に高値を示した ($p < 0.001$)。悪性神経膠腫の不均一性指標は 0.93 ± 0.44 、悪性リンパ腫の不均一性指標は 0.19 ± 0.13 であり、悪性神経膠腫の不均一性指標は有意に高値を示した ($p < 0.002$)。T/N比と不均一性指標は図1の結果となり、負の相関を示した ($r = -0.59$, $p < 0.002$)。

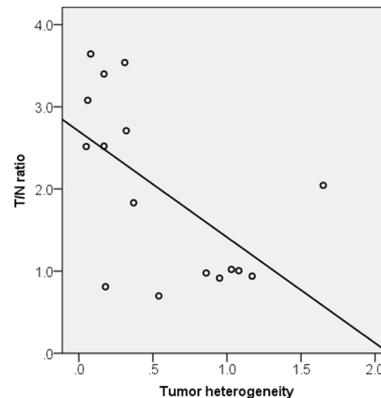


図1

(2) 悪性神経膠腫の腫瘍集積の違い

悪性神経膠腫 grade IIIのF-18 FDG とF-18 FLTのPixel 毎の評価結果を図2に示す。

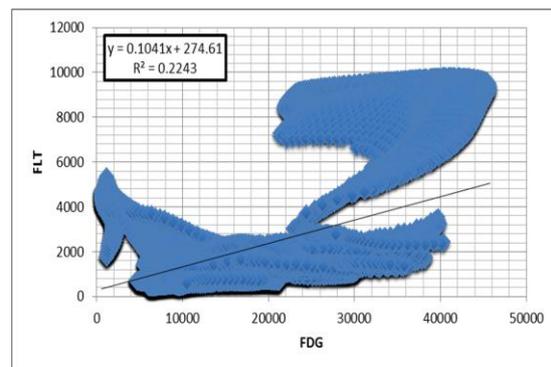


図2

悪性神経膠腫 grade IIIのF-18 FDG とC-11 methionineのPixel 毎の評価結果を図3に示す。

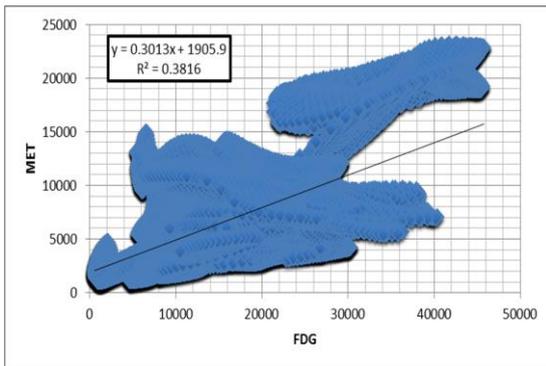


図 3

悪性神経膠腫 grade III の F-18 FLT と C-11 methionine の Pixel 毎の評価結果を図 4 に示す。

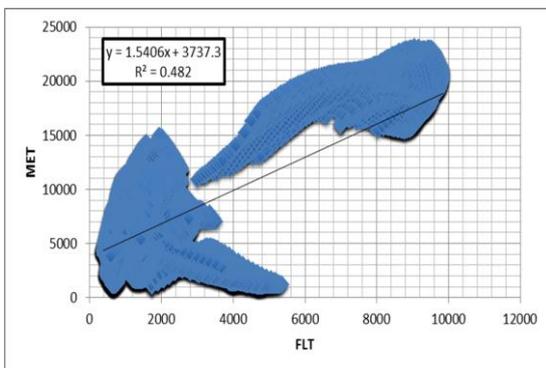


図 4

悪性神経膠腫 grade IV の F-18 FDG と F-18 FLT の Pixel 毎の評価結果を図 5 に示す。

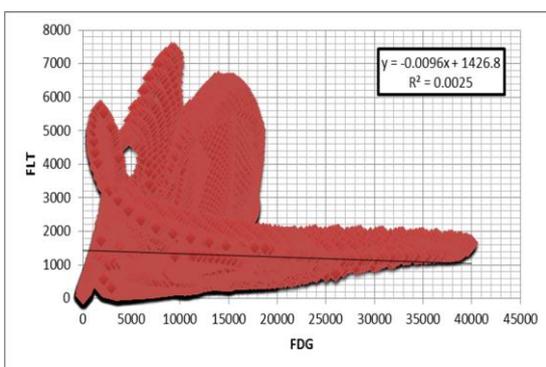


図 5

悪性神経膠腫 grade IV の F-18 FDG と C-11 methionine の Pixel 毎の評価結果を図 6 に示す。

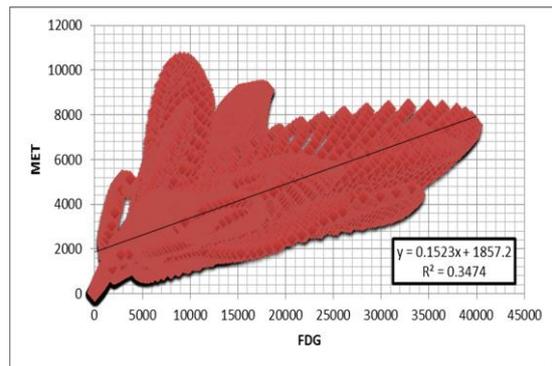


図 6

悪性神経膠腫 grade IV の F-18 FLT と C-11 methionine の Pixel 毎の評価結果を図 7 に示す。

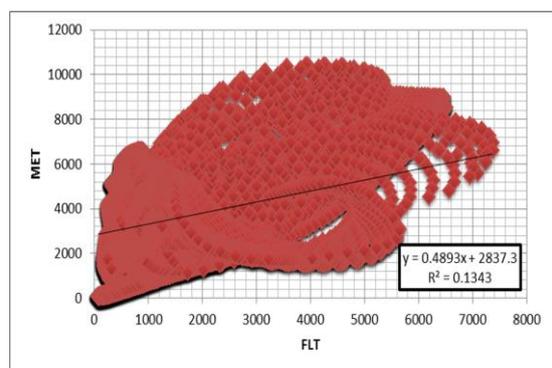


図 7

悪性度が高くなれば腫瘍内の F-18 FDG と F-18 FLT、C-11 methionine 集積が異なる結果となり、これは腫瘍内の不均一性を示していることと推察される。

(3) 神経膠腫の治療前症例と治療後再発例での腫瘍集積の違い

治療前症例では神経膠腫の悪性度と T/N 比に関連がみられたが、治療後再発例ではみられなかった。低悪性度群と高悪性度群に分けると、治療前症例、治療後再発症例ともに T/N 比に有意な差がみられ、高悪性度群が高値を示した。治療前症例、治療後再発症例ともに T/N 比と Ki-67 標識率の間に相関がみられたが、治療前症例の方が相関係数は良かった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

① Yamamoto Yuka、Aga Fumitoshi、Kawai

Nobuyuki、Kudomi Nobuyuki、Nishiyama Yoshihiro、他、Correlation of 18F-FLT uptake with tumor grade and Ki-67 immunohistochemistry in patients with newly diagnosed and recurrent gliomas. Journal of Nuclear Medicine、査読有、Vol 53、2012、1911-1915

- ② Yamamoto Yuka、Kawai Nobuyuki、Aga Fumitoshi、Kudomi Nobuyuki、Nishiyama Yoshihiro、他、Hypoxia assessed by 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography in newly diagnosed gliomas、Nuclear Medicine Communications、査読有、Vol 33、2012、621-625

[学会発表] (計2件)

- ① Aga Fumitoshi、Yamamoto Yuka、Kawai Nobuyuki、Kudomi Nobuyuki、Nishiyama Yoshihiro、他、Pixel-based analysis of 18F-FDG, 18F-FLT, and 11C-methionine PET in high-grade brain gliomas、Society of Nuclear Medicine、2012年6月9-13日、Miami Beach、Florida、USA
- ② Aga Fumitoshi、Yamamoto Yuka、Kawai Nobuyuki、Kudomi Nobuyuki、Nishiyama Yoshihiro、他、Intratumoral FDG metabolic heterogeneity in newly diagnosed malignant primary brain tumor: comparison with glioblastoma and lymphomas、Society of Nuclear Medicine、2011年6月4-8日、San Antonio、Texas、USA

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

山本 由佳 (YAMAMOTO YUKA)
香川大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：30335872

河井 信行 (KAWAI NOBUYUKI)
香川大学・医学部・准教授
研究者番号：40294756

久富 信之 (KUDOMI NOBUYUKI)
香川大学・医学部・准教授
研究者番号：20552045

(3) 連携研究者

安賀 文俊 (AGA FUMITOSHI)
香川大学・医学部附属病院・病院助教
研究者番号：30596078