

平成 31 年 4 月 18 日

海外特別研究員最終報告書

独立行政法人 日本学術振興会 理事長 殿

採用年度 平成 30 年度

受付番号 201870015

氏 名 奥知左智 奥知左智

(氏名は必ず自署すること)

海外特別研究員としての派遣期間を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。

なお、下記及び別紙記載の内容については相違ありません。

記

1. 用務地（派遣先国名）用務地： ロンドン （国名： イギリス ）

2. 研究課題名（和文）※研究課題名は申請時のものと変わらないように記載すること。

腫瘍におけるグルコース化学交換飽和移動法の臨床応用に関する研究

3. 派遣期間：平成 30 年 4 月 1 日 ～ 平成 31 年 3 月 19 日

4. 受入機関名及び部局名

University College London, Institute of Neurology

(研究・調査実施状況及びその成果の発表・関係学会への参加状況等)

(注)「6. 研究発表」以降については様式 10-別紙 1~4 に記入の上、併せて提出すること。

① グルコース化学交換飽和移動法 (Glucose Chemical exchange Saturation Transfer ; GlucoCEST) の臨床応用について

中枢神経疾患の画像診療において MRI は不可欠な検査であり、Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) 法は、生体内の分子に結合した水素原子と自由水の水素原子とでは共鳴周波数が異なることを活用して、生体内の化合物の計測を可能とするイメージング手法であり、励起する周波数を選択的に変化させることで、様々な分子を定量できる。その中でも GlucoCEST とは、グルコース集積を可視化する手法である。筆者は、グルコースを利用した GlucoCEST 法という新たな MRI 技術を用い、腫瘍の診断・治療に資する画像指標の研究を目的として、研究を行った。

a) まず、健常者を対象としたグルコース投与法の検討を行った。糖代謝や体格の個人差により、同じグルコース量を投与しても血糖値は異なる。そのため、9 人の健常者ボランティアを対象としてグルコースの投与量、投与速度の検討を行った。グルコースは、糖尿病内科医と相談し、患者の血管痛などの苦痛なく投与できる 20% グルコースを静脈注射にて持続的に投与した。グルコース投与中のグルコース血中濃度を頻回に測定することで、最適な投与速度を調整し、一定の濃度になるような投与速度のアルゴリズムを MATLAB を用いて作成した。

b) 様々な腫瘍を用いて、3 T MRI を用いて GlucoCEST の撮像を行った。まず、頸部のリンパ腫を対象に、5 例の患者の撮像を行った。リンパ腫は、最も広く臨床現場で用いられている核医学検査であるグルコース代謝を反映する 18F-FDG-PET ([18F]2-deoxy-2-fluoro-glucose positron emission computed tomography) で高集積を示す腫瘍であり、高いグルコース代謝が予測された。しかし、GlucoCEST 法で撮像された画像において、リンパ腫の特異的な信号は認められなかった。リンパ腫のグルコース代謝は高く、FDG-PET の場合は FDG が細胞から代謝されないため、細胞内に蓄積して信号が認められる。しかし、通常のグルコースを使用した場合、細胞から代謝されるため、血流が比較的少ないリンパ腫にはグルコースの蓄積が少量となり、信号がとらえられていない可能性が考えられた。

その後、リンパ腫以外を対象として撮像を行うこととし、前立腺癌、高悪性度の神経膠腫である膠芽腫をそれぞれ 1 例ずつ撮像した。前立腺癌には、特異的な信号は認められなかったが、膠芽腫では腫瘍の部位のわずかな信号変化が認められた。

実験開始前はリンパ腫が高信号を呈すると予測しており、リンパ腫を用いて最適な撮像パラメータを検討する予定であったが、リンパ腫が高信号を示さなかったため、他に高信号を呈する種類の腫瘍を探す必要が生じた。また、一週間に 1 例程度ずつ患者を撮像していく予定であったが、撮像に協力してくれる患者のリクルートが難航し、上記の 7 例の患者を撮像するために 1 年を要した。リクルートが難航した原因としては、様々な撮像条件の検討のために、撮像が 1 時間程度と長く、また、安全で慎重なグルコース投与のためにグルコースの投与時間が長く、頻回の血糖値の測定など手法が煩雑であり、悪性腫瘍の術前の患者さんにとって負担であったことが考えられた。これらの結果から、今後は対象患者を神経膠腫に限定し、グルコースの投与方法や撮像法もより時間を短くし、患者さんの負担を軽減して研究を継続していくこととなった。

筆者の派遣先においては、脳神経系の疾患と頸部・体幹部の疾患で病院が異なっており、頸部のリンパ腫を中心とした研究から神経膠腫のみを扱う研究に移行するために、資金の移動や倫理委員会の申請のやり直しなどの手続きが必要となった。そのため長期間の GlucoCEST に関する研究の休止を余儀なくされ、筆者の派遣終了までに神経膠腫に限定した GlucoCEST の研究は開始することができなかった。

② 神経膠腫における GlucoCEST の臨床応用の研究と関連する MRI の研究

GlucoCEST の臨床応用に関する研究とともに、GlucoCEST 以外の CEST 法や、今後 GlucoCEST の神経膠腫での撮像が開始された時に、GlucoCEST との比較や統合して検討される予定の MRI 撮像法に関する研究も同時進行で行った。

a) CEST について

CEST 法は、GlucoCEST だけではなく、励起する周波数を選択的に変化させることで、様々な分子を定量できる。そのため、amide proton transfer (APT)、amineCEST、gagCEST、gluCEST など、様々な CEST 法が報告されている。その中でも APT はアミド基をもつタンパク質を測定する手法であり、現在、最も広く活用されている CEST 法である。GlucoCEST の研究の基礎として、筆者は CEST 法に関する知識を深めるため、GlucoCEST に限らず、すべての CEST 法の臨床応用についての過去の発表を調べ、Education exhibit (タイトル: Clinical Applications of Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) MRI) として北米放射線学会に筆頭演者として発表した。

また、脳腫瘍に関して、①神経膠腫の悪性度の鑑別、②予後を左右する molecular subtype の鑑別、③治療中の神経膠腫に関する再発と治療による変化との鑑別、④リンパ腫や脳転移などの他の腫瘍と神経膠腫の鑑別などの CEST 法の診断能、⑤予後予測能を調べるため、「脳腫瘍の診断、予後における CEST MRI の役割」というテーマで systematic review を行なった。Systematic review の詳細としては、Pubmed などの論文のデータベースから 430 本の論文を検索し、スクリーニングを行い、最終的に 36 本の論文を選択。診断能、予後予測能に関するデータをそれぞれの論文から抽出した。現在この systematic review の論文を筆頭著者として執筆中、近日中に学会誌に投稿予定である。

b) dynamic contrast enhanced (DCE)-MRI の systematic review と meta-analysis

現在、臨床現場で使用されている血流評価の撮像法としては、ガドリニウム造影剤を使用して腫瘍の血流評価を行う撮像法である DCE T1 weighted perfusion などの灌流画像による評価が一般的である。今後、GlucoCEST 法の研究が進めば、グルコースを静脈注射にて投与しながら、GlucoCEST を連続して撮像する dynamic glucose-enhanced MRI の研究（ガドリニウム造影剤の代わりにグルコースを使用して病変の血流評価をする）を行う予定である。その場合、DCE-MRI との比較研究となり、現時点で一般的に報告されている DCE-MRI の診断能を調べるため、DCE-MRI の脳腫瘍における診断能に関する論文の systematic review と meta-analysis を行なった。

Pubmed などの論文のデータベースから 2945 本の論文を検索し、スクリーニングを行い、最終的に 27 本の論文を選択した。内訳は、高悪性度と低悪性度の神経膠腫の鑑別に関する論文が 14 本、治療中の神経膠腫に生じた造影病変の再発と治療後変化の鑑別に関する論文が 9 本、リンパ腫と高悪性度神経膠腫の鑑別に関する論文が 5 本で、1 本は 2 つのカテゴリーに重複していた。それぞれ

の論文から感度、特異度を抽出し、統計の専門家とともに STATA という統計ソフトを用いてメタアナリシスを行った。感度、特異度を統合した結果、高悪性度と低悪性度の神経膠腫の鑑別に関しては、感度が 93%、特異度が 90%、area under the curve (AUC) が 0.96、再発と治療後変化の鑑別に関しては、感度が 88%、特異度が 86%、AUC が 0.96、リンパ腫と高悪性度神経膠腫の鑑別に関しては、感度が 78%、特異度が 81%、AUC が 0.86 であった。特に神経膠腫の悪性度の鑑別、再発と治療後の変化の鑑別に関して、DCE-MRI は高い診断能を持ち、有用な検査であることが判明した。この研究テーマに関しては、筆者が筆頭著者として執筆し、現在、”Cancer Medicine” に投稿中である。

c)ADC 値や conventional MRI による腫瘍の形態による神経膠腫の molecular subtype の診断能の評価

神経膠腫は従来、組織型によって Grade I (低悪性度)から GradeIV (高悪性度)に分類され、高悪性度の神経膠腫の予後が悪いとされてきた。しかし、近年、molecular subtype によって、Grade II であっても、GradeIVと同じような予後を持つ腫瘍群が存在することが判明した。そのため、2016 年 WHO 分類において、神経膠腫は、組織型と共に molecular subtype によっても分類され、脳腫瘍の術前の画像検査において molecular subtype を予測することは重要な課題となっている。そこで、現在、一般的な臨床現場で最も使用されている拡散強調像による ADC 値と T2 強調像や造影 T1 強調像などの conventional MRI を使用した腫瘍の形態評価を用い、術前の molecular subtype の診断能について調べた。

① Grade II、GradeIIIの神経膠腫における腫瘍の ADC 値と isocitrate dehydrogenase (IDH), 1p19q, telomerase reverse transcriptase (TERT)などの molecular subtype との関連について

Grade II および III のびまん性神経膠腫は、従来、組織型により astrocytic tumor と oligodendroglial tumor に分類されてきたが、2016 年 WHO 分類では単一の腫瘍群として扱われ、予後によって、IDH 野生型、IDH 変異・1p19q 共欠失群、IDH 変異・1p19q 正常群に分類された。また、TERT 変異も予後に影響を与える molecular subtype として報告されている。筆者は 75 例の Grade II/III 神経膠腫のそれぞれの molecular subtype における ADC 値を測定し、それぞれに有意差があるかどうか、ADC 値を用いて TERT 変異の有無、IDH の変異の有無を鑑別可能かどうかを評価した。IDH, TERT それぞれの変異がある神経膠腫とない神経膠腫で ADC 値は有意に異なり、ADC 値の診断能は、IDH の変異に関しては AUC 0.77-0.81、TERT 変異の有無に関しては AUC 0.72-0.78 という結果であった。筆者は筆頭演者として、これらの結果を The 41st annual meeting, European society of neuroradiology にて発表した。

② Grade II、GradeIIIの神経膠腫における ADC 値、conventional MRI における形態評価を用いた IDH, 1p19q の鑑別

上記の症例に TERT 変異を調べていない多数の症例を加え、約 290 例の Grade II および III のびまん性神経膠腫において、molecular subtype (IDH 野生型、IDH 変異・1p19q 共欠失群、IDH 変異・1p19q 正常群)の調査、腫瘍の ADC 値の測定、腫瘍の conventional MRI を用いた形態評価 (腫瘍の部位、広がり、辺縁の性状、石灰化、出血の有無、造影有無、嚢胞性変化の有無など)を行った。3 つの molecular subtype のうち、IDH 野生型が最も予後が悪いことが知られている。ADC 値や MRI 形態評価の項目のうち、どの項目を使用すれば IDH 野生型を診断するのが最も診断能が高いのかを、統計の専門家と共に現在解析中である。統計の結果が出次第、論文の執筆を行う予定である。