

令和 3 年 5 月 18 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2020

課題番号：16K10368

研究課題名(和文) アミノ酸イメージングと癌シグナル伝達因子による脳腫瘍患者の予後予測マーカーの解明

研究課題名(英文) To elucidate the prognostic marker using amino acid PET imaging and signal transduction factors in brain tumor patients

研究代表者

甲斐田 勇人 (KAIDA, HAYATO)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：40299425

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：この研究の目的は<sup>11</sup>C-methionine (MET) PET/CTと神経膠腫で手術を受けた患者を対象に、アミノ酸代謝や細胞増殖シグナル伝達因子とMETの相関性を見つけ、MET集積と細胞増殖シグナル伝達因子を用いて予後予測因子を検討し、脳腫瘍の腫瘍増殖とアミノ酸代謝との関係について病理学的解明を試みる事である。

この検討においてMET集積機序にアミノ酸トランスポータのLAT-1が関係し、MET集積は神経膠腫の悪性度だけでなく、EGFRの発現予測への可能性が示された。同時にLAT-1の発現には腫瘍内低酸素の関与が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

過去にMET集積と細胞増殖シグナル伝達因子、脳腫瘍の腫瘍増殖の相関性を検討した報告は非常に少ない。MET集積評価法とシグナル伝達因子の関係が明らかになれば、治療後再発の可能性が高いリスク患者の層別化や化学療法や術後補助療法の決定にも役立つ可能性がある。また、アミノ酸代謝と脳腫瘍増殖の病理学的関係や腫瘍へのMET集積機序の解明の一助になりうるかもしれない。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to reveal the correlation and prognostic factors among <sup>11</sup>C-methionine (MET) uptake and signal transduction factors and to investigate the pathological relationship between amino acid metabolism and tumor cell proliferation in glioma patients undergoing both PET/CT and operation.

Our data showed that MET uptake in glioma had positive correlation with L-type amino acid transporter-1 (LAT-1) and that MET uptake in glioma have potential role in predicting both the degree of malignancy and epidermal growth factor receptor (EGFR). Our data also suggest that LAT-1 expression may be related with tumor hypoxia.

研究分野：腫瘍核医学

キーワード：脳腫瘍 アミノ酸イメージング 癌シグナル伝達因子

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

<sup>11</sup>C-methionine (MET)はアミノ酸製剤であり、<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG)と異なり脳の生理的集積が少なく、脳腫瘍の悪性度診断、放射線壊死と再発の鑑別、治療効果判定や放射線治療計画作成時に有効性が報告されている。FDGは我が国で癌診療に広く用いられているが、METは保険適応外で研究や自費診療が主である。METは脳腫瘍や多発性骨髄腫など、様々な腫瘍で有効性が検討されFDGの次に用いられているため、将来保険適応になる可能性があるPET製剤の一つである。

これまでに、腫瘍核医学による癌分子病理学検討や予後検討を各臨床科や病理学と共同研究を行い、epidermal growth factor receptor (EGFR), mechanistic target of rapamycin (mTOR) 関連因子, vascular endothelial growth factor (VEGF)がFDG集積機序や癌増殖に関与する事を示した。この発展的研究として、MET PET/CTと癌増殖シグナル伝達因子、患者の生存率から最適な神経膠腫の予後予測マーカーの検討という着想に至った。

現在METによる神経膠腫の予後検討は少なく、PET装置を用いた研究が多く、その集積検討法は視覚的評価やTumor/normal ratio (T/N ratio), maximum standardized uptake value (SUV max), volumetric 解析などを用いているが、どの評価法が予後評価に最適かは明確ではなく、シグナル伝達因子や臨床病理学的因子を含め、最適の予後予測マーカーをPET/CTを用いて検討した報告は見られない。

MET集積評価法とシグナル伝達因子から最適の予後予測マーカーが明らかになれば、治療前段階で再発やリスク患者の層別化が可能となる。検討するシグナル伝達因子は分子標的治療の標的因子であり、MET集積からこれらの発現を予測できれば、化学療法や術後補助療法の決定に役立つ可能性がある。

### 2. 研究の目的

<sup>11</sup>C-methionine (MET) PET/CTと神経膠腫で手術を受けた患者対象に、病理標本にアミノ酸代謝や細胞増殖シグナル伝達因子(L-amino acid transporter-1 (LAT-1), mTOR, hypoxia inducible factor-1 (HIF-1), VEGF, EGFR)の免疫染色を行い、MET集積とこれらシグナル因子の相関を明らかにする。MET集積の評価はT/N ratio, SUV max, peak standardized uptake value (SUVpeak), total lesion amino acid (TLA), metabolic tumor volume (MTV), 視覚的評価を用いる。患者生存率とMET集積の関連、細胞増殖シグナル伝達因子との関係を調べ、臨床病理学予後因子も含め、予後を見る最適のMET集積評価法とシグナル伝達因子を前向き研究で明らかにする。同時にMET集積に関与するLAT-1と増殖シグナル因子と関連を検討し、アミノ酸代謝と腫瘍増殖の病理学的関係も解明する。

### 3. 研究の方法

平成28~31年度はMET PET/CT施行した患者の臨床経過等の予後に関するデータベースの構築を行う。同時にPET/CTのデータ解析(T/N ratio, SUVmax, SUVpeak, MTV, TLA, 視覚的評価)を行う。病理標本を用いてアミノ酸代謝や細胞増殖のシグナル伝達因子(LAT-1, mTOR, HIF-1, VEGF, EGFR)の免疫染色を行い、令和2年度に研究の総括でMET集積とシグナル伝達因子の相関、患者生存率とMET集積、シグナル伝達因子の関連を解析し、シグナル伝達因子の発現を予測できるMET集積評価法はどれか、どのMET集積評価法とシグナル伝達因子が神経膠腫の

予後マーカーか、増殖シグナル因子や腫瘍増殖の病理学的関係を統計学的手法に基づき解明し、これらの結果が患者の治療方針に与える影響まで考察する。

#### 4 . 研究成果

これまでに MET PET/CT を受けた 40 例を登録できた。患者は当施設で手術や放射線治療などの集学的治療や経過観察を行っているが、そのうち生検後、病理組織の使用が可能であった 25 例の脳腫瘍の病理標本染色を共同研究機関である久留米大学病院病理部で行った。また、収集した MET PET/CT データのパラメータに関する解析も同時に遂行した。

予後に関する検討は症例数が少なかったため、MET 集積とシグナル伝達因子の発現の関係や増殖シグナル因子や腫瘍増殖の病理学的関係を主に検討を行った。

対象患者の年齢は平均 64 才、男性 14 名、女性 12 名であった。患者の疾患の内訳は Oligodendroglioma (WHO 分類 grade II) 3 名、Diffuse astrocytoma (grade II) 2 名、Anaplastic astrocytoma (grade III) 2 名、Anaplastic oligodendroglioma (grade III) 4 名、Glioblastoma (grade IV) 14 名であった。MET PET/CT の撮像は Discovery PET/CT 710 (GE Healthcare) で行い平均投与量は  $287.2 \pm 67.9$  MBq であった。

免疫染色において、mTOR, HIF1- $\alpha$ , VEGF, EGFR の発現は主に腫瘍細胞で多く見られた。当初、LAT-1 は腫瘍細胞に多く発現すると予想していたが、免疫染色の結果では腫瘍細胞よりも腫瘍間質の炎症細胞で発現が多く見られた。LAT-1 は MET の脳腫瘍の集積機序に関係している事が知られているが、腫瘍間質の炎症細胞に多く発現が見られた点から、腫瘍間質の炎症細胞も脳腫瘍の MET 集積機序に関与している可能性が示唆された。

PET/CT データ解析の視覚的評価では全例で腫瘍への MET 集積が見られた。各々のパラメータの解析結果、免疫染色結果、WHO の grade 分類との相関を検討した。T/N ratio は LAT-1, EGFR, WHO の grade 分類と正の相関があり、mTOR とは逆相関が見られた (LAT-1  $r = 0.546$ ,  $p = 0.009$ , EGFR  $r = 0.488$ ,  $p = 0.021$ , grade 分類  $r = 0.481$ ,  $p = 0.023$ , mTOR  $r = -0.455$ ,  $p = 0.034$ )。SUVmax, SUVpeak では LAT-1 と相関はなかったが、EGFR, Grade 分類と正の相関があり、TLA と EGFR との間でも同様の傾向が見られた (EGFR ; SUVmax  $r = 0.540$ ,  $p = 0.01$ , SUVpeak  $r = 0.535$ ,  $p = 0.01$ , TLA  $r = 0.443$ ,  $p = 0.039$ , Grade 分類 : SUVmax  $r = 0.506$ ,  $p = 0.016$ , SUVpeak  $r = 0.460$ ,  $r = 0.031$ )。また、腫瘍増殖と増殖シグナル因子と関係性では Grade 分類との相関はなかったが、LAT-1 と HIF-1  $\alpha$  の間に正の相関が見られた (HIF-1  $\alpha$  ;  $r = 0.459$ ,  $p = 0.032$ )。これにより LAT-1 の発現には腫瘍内低酸素の関与が考えられた。

T/N ratio は MET の定量評価で最も用いられているが、T/N ratio と LAT-1 との相関性は LAT-1 が神経膠腫の MET 集積機序に関連していると考えられる。さらに T/N ratio 以外で EGFR や Grade 分類との相関から MET 集積は神経膠腫の悪性度だけではなく、EGFR の発現予測への可能性が示された。

研究で得られた MET PET/CT 画像解析結果の一部を第 79 回日本医学放射線学会総会教育展示 : The  $^{11}\text{C}$ -methioine PET/CT findings of brain tumor にて行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Hayato Kaida, Takeshi Okuda, Kohei Hanaoka, Minoru Yamada, Yuko Matsukubo, SungWoon Im, Yukinobu Yagyū, Amami Kato, Kazunari Ishii
2. 発表標題 The 11C-methioine PET/CT findings of brain tumor
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

〔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	石井 一成  (Ishii Kazunari)  (50534103)	近畿大学・医学部・教授   (34419)	
研究分担者	加藤 天美  (Kato Amami)  (00233776)	近畿大学・医学部・教授   (34419)	
研究分担者	伊藤 彰彦  (Ito Akihiko)  (80273647)	近畿大学・医学部・教授   (34419)	
研究分担者	村上 卓道  (Murakami Takumichi)  (20252653)	神戸大学・医学研究科・教授   (14501)	

## 6. 研究組織(つづき)

	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	服部 聡  (Hattori Satoshi)  (50425154)	大阪大学・医学系研究科・教授    (14401)	
研究分担者	河原 明彦  (Kawahara Akihiko)  (00469347)	久留米大学・大学病院・医療技術員    (37104)	

	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
研究協力者	奥田 武司  (Okuda Takeshi)	近畿大学・医学部・講師    (34419)	

## 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
---------	---------