

論文内容要旨

論文題目

膠芽腫における TERT プロモーター領域遺伝子変異の有無に関する画像的バイオマーカーの検討

責任講座： 放射線医学講座

氏名：渡會 文果

【内容要旨】(1,200字以内)

背景：イソクエン酸デヒドロゲナーゼ遺伝子(isocitrate dehydrogenase: IDH) 野生型とテロメラーゼ逆転写酵素遺伝子 (telomerase reverse transcriptase: TERT) のプロモーター変異型の組み合わせは膠芽腫に最も多い遺伝学的パターンであり、TERT プロモーター野生型に比較して予後不良であるとの報告がある。テロメアは細胞分裂のたびに短くなり、一定以上に短くなると細胞分裂ができなくなるが、悪性細胞ではテロメアを伸長する事で無限の増殖能を獲得する。TERT プロモーター変異は高い TERT mRNA の発現に結びつき、テロメラーゼ発現の増強・活性化が起り、腫瘍細胞の不死化に関与すると考えられている。画像的には IDH 変異の有無は T2-FLAIR mismatch sign の有用性などが報告されているが、TERT プロモーター変異に関しては画像的に確固とした所見が確立されていない。TERT プロモーター変異の有無を術前に把握する事は膠芽腫の患者のテロメラーゼ発現に対する特異的標的治療と言った臨床的意義につながっていく可能性がある。本研究の目的は TERT プロモーター変異の有無による画像的な特徴を捉えることである。

対象と方法：

2013年1月1日～2020年7月31日までに山形大学医学部附属病院脳神経外科で治療を行い、病理組織診断で IDH 野生型の膠芽腫と診断された 80 例を対象とした。このうち MET-PET は 70 例、FDG-PET は 50 例、MRI (拡散強調像および造影 T1 強調画像) は 79 例が術前に適切に施行されており、それぞれ後方視的に当院で画像の解析を行なった。MET および FDG-PET に関しては腫瘍の Standardized uptake value の最高値 (SUVmax) を計測し、対側正常脳の値と比較することにより SUVmax T/N 比を求めた。ADC に関しては腫瘍内の 3 カ所に 10mm² 以上の関心領域を置いて測定し、その最小値の平均を求めたのち、対側正常脳の値と比較し ADCmin T/N 比を求めた。腫瘍の造影体積は 3D 医用画像ワークステーションを用い造影 T1 強調画像より腫瘍の造影される領域の輪郭を信号値から自動的に抽出したのち手動で補正し輪郭内の体積として測定した。壊死率は自動処理で信号値が閾値以下の領域を壊死の部位と設定し、造影体積のうちこの割合とした。TERT プロモーター変異型および野生型の 2 群間で上記値をそれぞれ比較し、統計学的に解析した。

結果：

TERT プロモーター変異型は野生型に比して、MET-PET の SUVmax T/N 比が有意に高かった (平均 4.10 vs.3.49; $p=0.018$)。ROC 解析では SUVmax T/N 比 3.34 とした場合、AUC=0.67、感度 0.80、特異度 0.58 であった。FDG-PET の SUVmax T/N 比、ADCmin T/N 比、造影体積、壊死率に関しては 2 群間に差を認めなかった。

結論：

MET-PET では術前に TERT プロモーター変異の有無を予測するのに役立つ可能性がある。

2022年 7月 29日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名： 渡會 文果

論文題目： 膠芽腫における TERT プロモーター領域遺伝子変異の有無に関する画像的バイオマーカーの検討

審査委員：主審査委員 太田 康之

副審査委員 藤井 聡

副審査委員 永瀬 智



審査終了日： 2022年 7月 29日

【 論文審査結果要旨 】

神経膠芽腫は予後不良の脳腫瘍であるが、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ遺伝子 (IDH) 野生型とテロメラーゼ逆転写酵素遺伝子 (TERT) のプロモーター変異型の組み合わせは特に予後不良と報告されている。TERT プロモーター (TERTp) 変異は、テロメラーゼ発現の増強・活性化を起こし、腫瘍細胞の不死化に関与すると考えられている。脳画像検査にて、IDH 変異の有無は T2-FLAIR mismatch sign との関連が報告されているが、TERTp 変異に関する確立された脳画像の特徴は明らかではない。TERTp 変異の有無を術前に把握することは臨床的に有用であるため、本研究では、TERTp 変異の有無による脳画像の特徴を後ろ向きに解析した。

対象は2013年1月1日～2020年7月30日に山形大学脳神経外科で治療を受け、病理組織学的に IDH 野生型の膠芽腫と診断された 80 例であり、TERTp 変異は 49 例に認めた。脳画像検査は、MET-PET 70 例、FDG-PET 50 例、頭部 MRI 拡散強調像 79 例、造影 T1-WI 像 76 例で適切に施行されており、後ろ向きに画像解析をした。MET および FDG-PET は、腫瘍の Standardized uptake value の最高値 (SUVmax) を計測し、対側正常脳の値との比で SUVmax TNR を求めた。MRI 拡散強調での見かけ拡散係数 (ADCmin) は、腫瘍内の 3 箇所に関心領域の平均値と対象正常脳との比 (ADCmin TNR) を求めた。腫瘍の造影体積と壊死率は、造影 T1-WI 像より Zio Workstation を用い求めた。TERTp 変異の有無により、画像パラメーター値を 2 群間比較した。

TERTp 変異型群は、MET-PET の SUVmax TNR が野生型群よりも高値であり、ROC 解析では SUVmax TNR 3.34 とした場合に AUC 0.67、感度 0.80、特異度 0.58 だった。FDG-PET の SUVmax TNR、ADCmin TNR、造影体積、壊死率では 2 群間に差を認めなかった。

本研究では MET-PET の解析が術前の TERTp 変異の有無を予測しうることを明らかにしており、博士 (医学) の学位に相当する研究と判断したが、以下の点につき修正する必要がある。

- ① 統計解析はノンパラメトリック検定を行い、グラフはドットプロットで示す。
- ② MET-PET 以外の画像パラメーターで 2 群間に差を認めなかった理由を考察し、今後の展望として、有用である可能性のある画像パラメーター解析について示す。