

# 論文内容要旨

## 論文題目

FDG/Methionine index PET imaging による原発性悪性脳腫瘍の  
画像的検討

責任講座： 放射線医学講座  
氏 名： 桐井 一邦

## 【内容要旨】 (1,200 字以内)

**背景：**悪性神経膠腫は予後不良の疾患であり、術後再発がその理由の1つである。腫瘍中には癌幹細胞が存在すると考えられているがこれは化学放射線療法に抵抗性のため手術で切除することが重要であり、癌幹細胞が再発に関与すると考えられている。現在、癌幹細胞を術前の画像診断で推測することは難しい。癌幹細胞は休眠状態の細胞と考えられているが一方でその機能維持に糖代謝、特にグルコーストランスポーターによる糖輸送が重要な役割を果たしており、癌幹細胞では糖代謝が優位に亢進していることが予想される。癌幹細胞を術前の画像診断で推測するために FDG/Methionine(MET) index PET imaging を考案した。これは別々に施行された FDG-PET 検査とメチオニン PET (MET-PET) 検査から作成したもので、FDG-PET 画像を MET-PET 画像で除することで糖代謝が優位に亢進した領域を観察でき、癌幹細胞の存在を推測できる可能性があると考えた。本研究の目的はこの FDG/MET index imaging を用いて神経膠腫の評価を行い、有用性を検討するものである。

**対象と方法：**2012年4月から2021年3月に山形大学医学部附属病院で治療されたグレード(G)2~4の神経膠腫症例のうち、術前にPET検査が施行された110例を対象とした。病理診断結果と癌幹細胞のマーカーとしてCD133免疫染色の陽性率を参照した。FDG/MET index imaging はFDG-PET画像とMET-PET画像をワークステーション上で重ね合わせ、ボクセルごとにSUVを除してFDG/MET SUV ratioを算出し画像化した。腫瘍内の3箇所の小円形の関心領域を設定しSUVmax、SUVmeanを計測し、正常対照部のSUVで除することでT/Nmax、T/Nmean(T:tumor、N:正常対照)を算出した。統計解析は神経膠腫のグレード間の差を多重比較、傾向性検定で比較した。またCD133陽性率が参照できた33例に関してT/NmaxおよびT/NmeanとCD133陽性率との相関について検討した。

**結果：**T/Nmax、T/Nmeanについて神経膠腫G2~4の3群間で差を認め(T/Nmax、meanとも $p<0.001$ )、グレード間ではG2とG3、G3とG4との間に差を認めた(T/Nmax、meanとも $p<0.001$ )。傾向性検定では有意差を認め(T/Nmax、meanとも $p<0.001$ )、高グレードなほどSUVは高い傾向にあった。SUVとCD133陽性率との間に正の相関を認めた(T/Nmax:  $R=0.473$ 、 $p=0.005$ 、T/Nmean:  $R=0.456$ 、 $p=0.008$ )。

**結語：**FDG/MET index imaging は神経膠腫の悪性度評価に有用であり、糖代謝優位な領域の評価を介して癌幹細胞を評価できる可能性が示唆された。(1197文字)

令和 4年 7月 26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：桐井 一邦

論文題目：FDG/Methionine index PET imaging による原発性悪性脳腫瘍の画像的検討

審査委員：主審査委員 北中 千史

副審査委員 小原 祐太郎

副審査委員 三井 哲夫



審査終了日： 令和4年 7月 25日

### 【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

腫瘍中の小集団であるがん幹細胞は通常の放射線や化学療法に対して高度な耐性を示し、手術的に除去できない場合は放射線・化学療法後も残存し治療後再発の原因として不良な予後に寄与するものと考えられている。従ってがん幹細胞の腫瘍中分布につき術前画像診断が可能となれば、手術方針策定や術後の再発予測などに有用と考えられるが、これまでそのような画像診断は皆無である。

これに対してこの度申請者は、1) がん幹細胞の維持における活発な糖取り込みの重要性を示唆する知見、2) がん幹細胞が一般的に生体内で静止状態にあることを示唆する知見、に着目し、それぞれの知見からがん幹細胞は通常のがん細胞に比して糖取り込み活性が高く、メチオニン取り込み活性が低下しているのではと予想、その比を指標とすればがん幹細胞の存在指標になりうるとの仮説を構築した。そして仮説検証のため、申請者はまず $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CTと $^{11}\text{C}$ -methionine-PET/CTの両者を行なった神経膠腫症例(グレード2-4) 115例を対象に両画像を重ね合わせボクセルごとのFDGとmethionine取り込みの比(FDG/MET index)を計算し画像化することでFDG/MET index imagingを行なった。さらにそのindexが高値を示す腫瘍部位に関心領域を設定し取り込み比の最大値(Tmax)・平均値(Tmean)を求め正常白質(N)の取り込み比で除することでT/Nmax、T/Nmeanを算出し、以下のパラメータとの関連につき検討を行なった。

神経膠腫を含む脳腫瘍では一般にWHOグレードとともに腫瘍中のがん幹細胞頻度が上昇するとされていることから、申請者はまずFDG/MET index imagingにおけるT/Nmax、T/NmeanとWHOグレードの関係について調べた。その結果両値ともグレードと正の相関傾向が見られ、グレード4はグレード2、3と比していずれの値も有意に高かった。そこで次に代表的ながん幹細胞マーカーCD133の腫瘍における発現(免疫染色陽性細胞割合)と両値の関係を、CD133陽性細胞率データが利用可能な35例のグレード4神経膠腫において検討した。その結果、両値ともCD133陽性率と有意な相関を示すことが明らかとなった。重要なことにFDG、methionineそれぞれ単独のT/Nmax、T/NmeanはCD133陽性率と有意な相関を示さなかった。以上より、FDG/MET index imagingががん幹細胞局在を反映する画像診断として有用である可能性が示唆された。

以上のごとく本研究は独創的かつ潜在的な医学的重要性を有すると評価しうる一方、論文を通して記述や議論に不十分な箇所が多数見受けられた。従って適切な論文改訂を条件に本審査委員会は本研究が学位(医学)の授与に値するものと判定する。(1,198字)

(1, 200字以内)