



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	In vivo hypoxia imaging of brain tumors can visualize microscopic necrosis and anaerobic glycolysis [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	豊永, 拓哉
Description	配架番号 : 2305
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12564号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65915
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takuya_Toyonaga_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 豊永 拓哉

	主査	教授	福田	諭
審査担当者	副査	准教授	志賀	哲
	副査	教授	田中	伸哉
	副査	教授	白土	博樹

学 位 論 文 題 名

In vivo hypoxia imaging of brain tumors can visualize microscopic necrosis and anaerobic glycolysis.

（脳腫瘍に対するインビボ低酸素イメージングによって腫瘍内の顕微鏡的壊死
や嫌気性糖代謝を可視化する）

申請者は低酸素イメージング製剤である ^{18}F - fluoromisonidazole (FMISO) を用いて、術前の脳腫瘍の低酸素状態を評価し、腫瘍内の顕微鏡的壊死や嫌気性糖代謝程度との関連性を検討した。低酸素状態にある脳腫瘍はそうでない脳腫瘍に比べ、病理組織標本での壊死の存在頻度が高く、嫌気性糖代謝を反映すると思われるパラメーターは神経膠芽腫患者の予後予測因子であった。

審査にあたり、まず副査の白土教授から研究の **limitation** と **future direction** について質問があり、申請者は単施設であることと、症例数が限られていることが本研究の **limitation** であり、将来的には多施設共同前向き研究が望ましく、その際には病理学的な裏付けも併せて検討を進めていきたいと回答した。次に、**Radiomics** などの手法を用いて **MRI** 所見と腫瘍低酸素状態の関係性を検討することは可能なのかと質問があり、申請者は現在放射線科と共同で、**MRI** から低酸素を予測する検討を始めたところだと回答した。さらに、**hTLG** とそのほかのパラメーターの相関程度はどうかという質問があり、申請者は比較的似通ったパラメーターなので、ある程度の相関はあるものの、統計学的に正しい範囲で解析を行ったと回答した。また、**Validation** の意味を含めて前向き研究を多施設でやる必要があるとコメントがあった。

主査の福田教授からは、**PET** 装置が異なる場合に、今回の検討はどの程度機種の違いの影響を受けるのかと質問があり、申請者は **PET** 装置が異なる場合には、基準となる画像条件を設定して、同じ条件になるような画像作成方法を用いれば、今回の検討も大きな影響は受けないと回答した。次に、後半の位置合わせや解析については申請者自身が行ったということだが、それで恣意性が指摘されたりはしなかったかと質問があり、申請者は今回の解析では重要な解析はすべて自動で行うように心がけたため、操作者は自分自身であったものの、強く恣意性が指摘されることはなかったと回答した。さらに、今回の検討結果を用いた個別化医療について質問があり、申請者は低酸素糖代謝が活発になっている部分は非常に悪い部分であると考えてるので、その部分が多くあ

る症例に関しては機能領域に損傷が及んでも、少し積極的に外科的切除に踏み込むという可能性がある一方で、あまり嫌気性糖代謝が活発になっていない症例に関しては、外科的切除の範囲は最小限に抑え、化学療法や放射線治療といった集学的な治療を行うことで、患者の生活の質を担保しながら予後を最大化することが可能なのではないかと考えていると回答した。また、頭頸部癌に応用かと質問があり、申請者はぜひ進めていきたいと回答した。

副査の志賀准教授からは、切除率が 100%の症例でも予後が悪くなったという理由について質問があり、申請者は今回の脳腫瘍の切除率はあくまで MRI の異常信号から判断してどの程度切除できたかという指標なので、ほぼ 100%であっても腫瘍細胞が残っている可能性は十分にあり、残存腫瘍細胞の性状によって予後が異なってくると考えていると回答した。

また、別日程で試行した審査において、副査の田中教授からは、低酸素部分、糖代謝亢進部分、嫌気性糖代謝亢進部分と分けて病理検体を評価できないかと質問があり、申請者は脳神経外科と共同で、そのような検討を進めていきたいと回答した。次に、病理学的に grade 3 相当と判断された症例の中にも、遺伝子変異が予後悪性を示唆する場合には低酸素の可能性はあるのではないかと質問があり、申請者はこれまでの検体を後ろ向きに遺伝子解析する試みが進んでおり、その中で新たな知見が生まれる可能性があるかと回答した。さらに、低酸素マーカーである HIF と FMISO 集積の関連はどうかと質問があり、申請者は今回検討項目に加えなかったものの、当科と共同で行った歯科口腔外科の検討では、頭頸部癌において HIF と FMISO 集積の相関が示されていると回答した。脳腫瘍については 2016 年に分類の大きな改定があり、今後はその分類に合わせて検討を見直してみたらよいとコメントがあった。

この論文は、内容が掲載されている論文 (European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging) や国際学会 (Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging) で高く評価された。いずれの結果も低酸素状態の脳腫瘍は予後不良であることを示唆しており、今後の腫瘍低酸素状態を考慮した個別化医療の方策の確立に貢献することが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。