



Title	脳腫瘍における血流・血管透過性および糖代謝データを用いた低酸素領域の評価と予測 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	清水, 幸衣
Description	配架番号 : 2535
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14070号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77940
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yukie_Shimizu_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 清 水 幸 衣

主査 教授 久 住 一 郎
審査担当者 副査 准教授 矢 部 一 郎
副査 教授 園 下 将 大
副査 教授 生 駒 一 憲

学 位 論 文 題 名

脳腫瘍における血流・血管透過性および糖代謝データを用いた低酸素領域の評価と予測

(Evaluation and Prediction of Hypoxia in Brain Tumors Using Data of Blood Flow,

Vascular Permeability, and Glycometabolism)

本論文は、脳腫瘍における低酸素と血流・血管透過性の関連を明らかにすることを目的とし、 ^{18}F -fluoromisonidazole (FMISO) PET により評価される低酸素領域を、MRI から得られる血流・血液量・血管透過性のパラメーターおよび ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) PET から得られる糖代謝データを用いて評価および予測することを目的とした。

審査にあたり、副査の園下教授から FMISO が低酸素腫瘍細胞内に集積する機序について質問があり、申請者は低酸素状態で FMISO が細胞から放出される可逆的な反応が起こりにくくなり、腫瘍細胞内に集積すると回答した。次に、第 1 章で FLAIR 高信号域内の値の抽出方法や各領域のボクセル数・面積比が必要との指摘があり、申請者は追記すると回答した。また、第 2 章の予測マップの精度や他の画像に対する卓越性に対する疑義が呈された。これに対し申請者は、予測マップと FMISO-PET の相違の原因について説明できていないが、予測マップでは複数のパラメーターを使用しているため、結果にばらつきが少ない利点があると回答した。次に、今後の展望として挙げられている機械学習や人工知能の応用について質問があり、申請者は現時点では試験的に機械学習の応用を試みるに留まり具体的な方法は未定であると回答した。

主査の久住教授から、研究の趣旨として、FMISO-PET が最も優れた検査であるが、MRI

と FDG-PET を代用して、結果を予測したということかという質問があり、申請者は低酸素に関してはその通りであると回答した。続いて FMISO 陽性領域と手術摘出範囲について質問があり、申請者は FMISO 陽性領域のみの切除では不十分であり、FMISO-PET は生検部位を決定する際に有用と回答した。次に放射線治療計画の最適化について質問があり、申請者は放射線抵抗性である低酸素領域の治療強度を上げるとの推測を述べ、この他 FMISO-PET は治療効果判定としても有用と回答した。次に、対象が膠芽腫主体であった理由について質問があり、申請者は脳腫瘍では FMISO-PET は高悪性度腫瘍を疑う症例が対象となるためと回答した。続いて、本法が他部位病変に応用可能であるか質問があり、申請者は血流や FDG のデータは応用可能と考えるが、血管透過性は脳実質特有の血液脳関門破綻が関連しているため単純に応用することは難しく、他のパラメーターを用いることにより応用の可能性はあると回答した。

副査の矢部准教授から腫瘍の ROI 設定について質問があり、申請者は第 1 章に関しては FLAIR 高信号域を多角形で囲み、ROI 全体からボクセルを自動抽出したと回答した。引き続き、膨大なボクセル数に対する補正の有無について質問があり、申請者は行っていないと回答した。次に本結果と病理や臨床的経過との対応について質問があり、申請者は組織型や悪性度の違いによる評価は行っていないと回答した。更に FMISO-PET の所見の確実性について質問があり、申請者は FMISO 陽性であれば高悪性度腫瘍と言えるが、陰性の場合に必ずしも低悪性度とは言えないとし、本研究と病理や臨床経過との関連は今後検討すべきと回答した。次に MRI 撮像装置の普及について言及があり、現時点でより普及している 1.5 テスラ装置や他機種 of 3 テスラ装置への適用可能性について質問があった。申請者は、FLAIR や ASL は 1.5 テスラでも対応可能と考えるが、DCE は 1.5 テスラで撮像した経験がなく同じ画像は得られない可能性があるとし、今後機種間の比較や検証が必要と回答した。

副査の生駒教授から、FMISO-PET の所要時間について質問があり、申請者は待機時間 4 時間程度、撮像 20 分程度であるが、FMISO を合成する過程もあると回答した。次に、FMISO 陽性部位の分布による悪性度の違いの有無や、本法による評価可能性について質問があった。これに対し申請者は、ボクセル単位で解析しているため分布による違いは評価していないが、予測マップにより位置関係の概要を評価したと回答した。最後に、本法の臨床応用に必要な事項について質問があり、申請者は予測マップの精度や症例による相違について検討する必要性や、機械学習を用いるための症例数増加、ADC 値の追加を試みる必要性を回答した。

この論文は、脳腫瘍における低酸素状態を FMISO-PET より簡便な MRI や FDG-PET を用いて予測できる可能性を開いた点で高く評価され、今後、診断精度を上げるための検討により更なる発展が期待される。

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。