

1. 観察研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。患者さんの生活習慣や検査結果、疾病への治療の効果などの情報を集め、これを詳しく調べて医療の改善につながる新たな知見を発見する研究を「観察研究」といいます。その一つとして、九州大学病院放射線科では、現在神経膠腫の患者さんを対象として、MR 画像からの術前の TERT 遺伝子変異予測因子同定に関する「観察研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2027年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

神経膠腫は原発性脳腫瘍で最も頻度が高い腫瘍でありその中において、膠芽腫は最も悪性度が高い腫瘍であり、化学放射線療法を用いても一般的に予後は不良とされています。ただし神経膠腫や膠芽腫の中でも遺伝子変異の有無により予後が異なる事が認知されてきています。一例として IDH

(Isocitrate dehydrogenase) という遺伝子の変異したタイプの神経膠腫は、変異がないもの（野生型といいます）に比べて生命予後が良好である事が証明されています(文献1)。脳腫瘍の WHO (世界保健機構) 分類が2021年に改訂され (Central Nervous system Tumours, WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 6 ; 以後 WHO 2021)、組織学的診断に加え遺伝子変異診断の重要性がさらに高まった内容となっています。理由として病理組織学的診断は神経病理医の間にて時折解釈の不一致がみられる事、変異した遺伝子とターゲットとした治療が将来的に期待される事、ならびに遺伝子変異の有無により生命予後が異なる事が挙げられます。

WHO 2021では、TERT (telomerase reverse transcriptase) プロモータ変異を伴う IDH野生型の神経膠腫は最も悪性度が高い膠芽腫と位置付けられており、変異を伴わない TERT野生型と比べて生命予後が不良である事が証明されています。増強効果を伴う神経膠腫は一般的に悪性度が高い事が知られていますが、増強効果を伴わないもしくは乏しい神経膠腫においては通常の MR 画像で悪性度を推定する事は一般的には困難とされています。このような MRI での増強効果が乏しい神経膠腫において TERT プロモータ変異の有無を術前に予測する事ができれば、手術にてより広範囲の腫瘍切除を計画する必要性があり、遺伝子とターゲットとした治療を含めた術後の治療戦略策定にも大きく影響を与えるため、重要な研究であると考えます。MRI や FDG-PET/CT は手術に比べて格段に体での負担が少ない手法で腫瘍の局在・性状を評価でき、脳腫瘍の術前診断に大きく貢献しています。例えば MR 拡散強調画像から得られる ADC (見かけの拡散係数) 値は腫瘍細胞密度推定の目安となります。Intravoxel incoherent motion (IVIM) 画像は微小循環の情報を取得可能で、腫瘍の血流状態が推測可能とされます。MR spectroscopy では代謝物の磁気共鳴周波数の違いに着目し、生体内の生化学方法を得る事が出来ます。私たちは MRI 機能画像を用いた神経膠腫の組織学的悪性度の評価 (文献2, 3) を行い、MR 機能画像と FDG-PET/CT 所見を組み合わせる事で膠芽腫と悪性リンパ腫の鑑別に有用である事 (文献4) をそれぞれ報告しました。増強効果を伴わないもしくは乏しい神経膠腫における TERT プロモータ変異の有無予測については、Deep learning (機械学習) を用いて予測し、鑑別に有用であるとする先行研究・報告が多数みられますが (文献5)、どの特徴量が診断に寄与しているかが不明確であり、新規の腫瘍に対して正しく診断でき得るかに関しては未解決のままです。

そこで、今回放射線科では、IDH野生型神経膠腫の内、増強効果を伴わないもしくは乏しい腫瘍を対象としてMRIにて鑑別可能な定量パラメータ（特徴量）を検出することを目的として、本研究を計画しました。本研究を行うことでTERTプロモータ変異の有無を術前に非侵襲的に予測する事ができれば、手術にてより広範囲の腫瘍切除を計画する必要性があり、Targeted therapyを含めた術後の治療戦略にも大きく影響を与える事が期待されます。

1. SongTao Q, et al. IDH mutations predict longer survival and response to temozolomide in secondary glioblastoma. *Cancer Sci.* 2012 Feb;103(2):269-73.

2. Togao O, Yoshiura T, Keupp J, Hiwatashi A, Yamashita K, et al. Amide proton transfer imaging of adult diffuse gliomas: correlation with histopathological grades. *Neuro Oncol.* 16(3):441-8, 2014.

3. Togao O, Hiwatashi A, Yamashita K, et al. Differentiation of high-grade and low-grade diffuse gliomas by intravoxel incoherent motion MR imaging. *Neuro Oncol.* 18(1):132-41, 2016

4. Yamashita K, Yoshiura T, Hiwatashi A, et al. Differentiating primary central nervous system lymphoma from glioblastoma multiforme: assessment using arterial spin labeling, diffusion weighted imaging, and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuroradiology.* 55(2):135-143, 2013

5. Fukuma R, et al. Prediction of IDH and TERT promoter mutations in low-grade glioma from magnetic resonance images using a convolutional neural network. *Sci Rep.* 2019 Dec 30;9(1):20311.

3. 研究の対象者について

九州大学病院脳神経外科において2006年12月1日から2022年7月31日までに神経膠腫の切除術を行った20歳以上の方の内、術前MRIを撮像されており、造影後の増強効果が乏しい腫瘍性病変を対象としており、計33名を対象にします。研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

4. 研究の方法について

この研究を行う際は、カルテより以下の情報を取得します。MR画像解析を行う事により、遺伝子変異の有無推定と関連するMR画像所見の特徴を同定します。

[取得する情報]

年齢、性別、MRI画像データ（T1強調像、T2強調像、FLAIR、拡散強調像、灌流強調像、MRスペクトロスコピー、アミドプロトンイメーキング）、FDG-PET画像データ、IDH遺伝子変異・TERT遺伝子変異の有無（遺伝子変異有無のデータのみ使用）。

5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の病理組織、MR画像情報をこの研究に使用する際には、容易に研究対象者が特定できる情報を削除して取り扱います。この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学分野教授・石神 康生の責任の下、厳重な管理を行います。

6. 試料や情報の保管等について

[情報について]

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学分野において同分野教授・石神 康生の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

また、この研究で得られた研究対象者の情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

7. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのため資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかという疑問が生じる事があります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は日本学術振興会の科学研究費であり、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

(窓口：九州大学病院 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082)

8. 研究に関する情報の開示について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

9. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学病院放射線科 九州大学大学院医学研究院放射線科学分野
研究責任者	九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学分野・教授・石神 康生
研究分担者	九州大学大学院医学研究院放射線医療情報・ネットワーク講座・助教・山下 孝二 九州大学大学院医学研究院分子イメージング・診断学講座・准教授・梅尾 理 九州大学病院放射線科・助教・菊地 一史

