

令和元年5月21日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10296

研究課題名(和文) 分子イメージングを用いた新たな腫瘍バイオマーカーの開発

研究課題名(英文) Development of new bio-marker using molecular imaging

研究代表者

橋本 順 (HASHIMOTO, Jun)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：20228414

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：腫瘍の辺縁部分並びに中心部分の差異を画像的に評価し、新たなバイオマーカーの開発を企図した。腫瘍の辺縁から数ミリを辺縁部分、残りを中心部分にわけて画像解析するソフトウェアを開発した。乳房腫瘍症例で解析を行い、乳がんでは腫瘍の悪性度と中心部辺縁部のADC値の差に有意な相関関係が見られた。また、乳房腫瘍の良悪性鑑別においても有用であることがわかった。

研究の過程で脂肪のADC値が問題となり、それが非常に低値であることを確認した。また、このことを利用して拡散強調画像で問題になる脂肪抑制不良によるアーチファクトを軽減する方法を開発し、それにより診断精度が向上することを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪性腫瘍の治療は近年ますます進歩し、抗がん剤だけでなく分子標的療法や免疫療法が広まってきた。これらの治療法選択のために様々なバイオマーカーが開発されている。今回我々は悪性腫瘍の不均一を利用した新たな画像バイオマーカーの開発を行った。このバイオマーカーは乳がんの悪性度と有意な相関関係が見られ、また非侵襲的な乳房腫瘍の良悪性鑑別においても有用であることがわかった。悪性腫瘍などで有用性が確立されている拡散強調画像において、脂肪抑制失敗によるアーチファクトが重大な問題となっている。今回の研究の過程で見つけたことを応用し、コンピューター処理によりそのアーチファクトを軽減する方法を開発した。

研究成果の概要(英文)：We intended to develop a new imaging biomarker using the difference of central and peripheral part of tumor. We developed a software that analyzes the image by dividing several millimeters from the tumor edge into the periphery and the rest into the center. Analysis was performed on breast masses on diffusion-weighted MRI (DWI). In breast cancers, a significant correlation was found between the grade of the malignancy and the ADC value difference between center and periphery. In addition, it is also useful in the benign / malignant differentiation of breast masses.

During the course of the study, we encountered effect of surrounding fat on ADC measurement. We measured fat ADC and confirmed its very low value. Using this very low value of fat ADC, we improved computed DWI by eliminating very low ADC pixels, which leads fat-failure artifact reduction. We demonstrated that this technique improve breast DWI diagnostic accuracy.

研究分野：分子イメージング

キーワード：分子イメージング MRI 拡散強調画像 定量化 ADC 乳がん 前立腺がん 膀胱がん

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年悪性腫瘍のさまざまなバイオマーカーが発見され、オーダーメイド医療に活用されるようになってきた。バイオマーカーの測定には生検などが行われるが、原発巣と転移でマーカーの発現が異なることが少なくない、などの理由で画像診断への期待が高まっている。画像所見とバイオマーカーとの関係も解明されつつあるが、解析方法は平均値など単純なものであり、得られた情報の一部しか使われていないと感じる。

ところで、悪性腫瘍は不均一であり、とくに病巣周辺部と中心部ではかなり異なる環境にあることはよく知られている。たとえば壊死は腫瘍の中心部分で起こりやすく、悪性度の高いがんは中心部に壊死を伴うことが多いことが知られている。MRI 拡散強調像から得られる apparent diffusion coefficient (ADC) という値は細胞密度と逆相関にあることが報告されている。そこで、腫瘍の辺縁部分と中心部分を自動的にわけて ADC など定量値を測定するソフトウェアを開発すれば、その値の分布から壊死などの程度を予測でき、腫瘍の悪性度などが画像から判別できるのではないかと考えた。

### 2. 研究の目的

(1) 今回の研究では腫瘍辺縁部分と中心部分での細胞密度の差などのこれまで使われていない画像情報を解析し、既存のバイオマーカーや予後との関連を探索する。そして新たなバイオマーカーを開発するというのが目的である。

(2) この研究の過程で、ADC 値測定への周囲脂肪組織の影響を体感した。そこで、脂肪の ADC 値の測定を行った。この脂肪の ADC 値は正常と比較して低いとされている癌の ADC 値よりもさらにきわめて低値であった。これを利用すれば、拡散強調像で大問題となっている脂肪抑制失敗によるアーチファクトが軽減ないし除去できるのではないかと考えた。これによる拡散強調画像の画質改善を第二の目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) ホルモンレセプター、Ki-67、Her2 など様々なバイオマーカーの確立している乳がんを対象に選んだ。まず、20 例の乳がん症例で腫瘍辺縁部に見られる ADC 値の低い部分の厚みを測定した。約 3mm となり、辺縁を囲むとそこから 3mm 内側のところに線を引き画像の信号値を計測するソフトウェアを開発した。

(2) 上記ソフトウェアを用いて乳がん 27 症例で解析を行い、辺縁部と中心部の ADC 値の差と Ki-67 との相関を調べた。次いで、良性乳房腫瘍 22 症例でもこのソフトウェアで解析を行い、この ADC の差を加えると、単に ADC を測定しただけの場合と比べて良悪性の診断精度が向上するかを ROC 解析で検討した。

(3) 研究の過程で疑問の生じた乳房の脂肪の ADC 値を 30 人の女性で測定した。またこの 30 人を含む 78 人の女性で、脂肪抑制失敗アーチファクトが見られた部分の ADC 値を測定した。

(4) 別の 159 名の女性 (うち乳がん 94 乳房) を対象に、コンピューターを用いた拡散強調画像の画質改善法として、この脂肪の ADC 値を利用して脂肪抑制失敗アーチファクト減少に有用かを検討した。具体的にはピクセルの ADC 値がある一定の値 (閾値) 以下の場合そのピクセルの信号値を除去するという方法を利用した。この ADC の閾値として 0, 0.3, 0.6 ( $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ) を設定して画像を作成し、視覚的に評価した。次いでこれを利用して作成した拡散強調画像と元の拡散強調画像で読影実験を行い、乳がん診断に役立つかどうかを検討した。

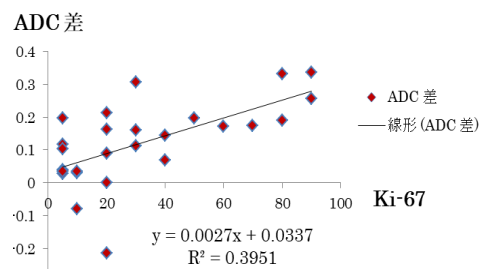
### 4. 研究成果

#### (1) 腫瘍悪性度との相関

腫瘍の悪性度を示す Ki-67 値と ADC の辺縁部と中心部の差の関係では相関係数  $r=0.6286$

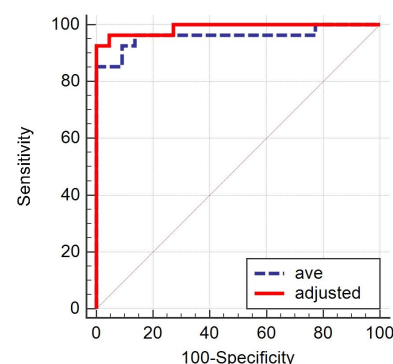
( $p<0.001$ ) と有意な相関がみられた (右図)。

このことから腫瘍辺縁部と腫瘍中心部の細胞密度の差は悪性度と相関 (壊死を反映) していると考えられた。



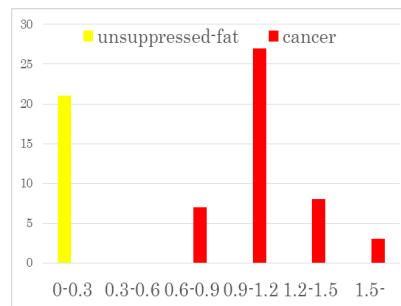
#### (2) 乳腺腫瘍の良悪性鑑別

乳房悪性腫瘍の ADC 値は  $1.03 \pm 0.22$ 、良性腫瘍は  $1.71 \pm 0.44$  であり、ADC による鑑別は ROC 解析で AUC 値 0.96 であった。ADC 値の辺縁部と中心部の差は、悪性腫瘍で  $0.16 \pm 0.12$ 、良性腫瘍で  $0.06 \pm 0.18$  であった。そこでもとの ADC 値からその差を引いた値を adjusted ADC として ROC 解析を行った。すると、この ADC 値の差を付加すると、AUC 値 0.99 とほぼ完璧に鑑別できることがわかった。



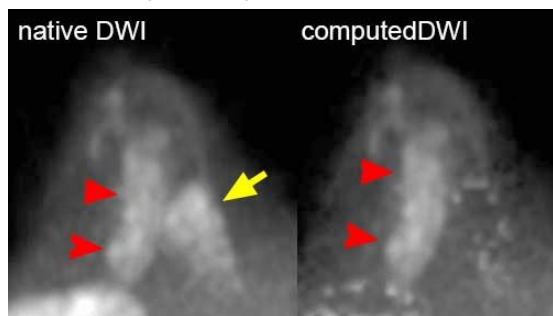
### (3) 脂肪と乳がんの ADC 値の違い

乳房中の脂肪の ADC 値は  $0.041 \pm .010 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  であった。拡散強調画像で脂肪抑制失敗アーチファクト部分の ADC 値は  $0.10 \pm .067 (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$  であった。それに対して乳がんの ADC 値は  $1.05 \pm .20 (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$  であり、両者には全く重なりが見られないことが分かった。拡散強調画像で高信号を呈するがんと同じく高信号を呈する脂肪抑制失敗アーチファクトを ADC 値で鑑別可能であることがわかった。

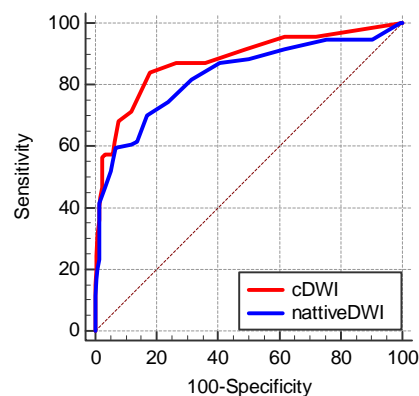


### (4) コンピューターを使用した拡散強調画像の画質改善

乳房 MRI の撮影で何らかの脂肪抑制アーチファクトが見られる割合は 43% であった。ADC 閾値を  $0.3 (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$  にすると、アーチファクト軽減が見られ、閾値を  $0.6 (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$  にすると、アーチファクトがほぼ見られなくなった (下左図)。ただし、この場合病変の一部が欠ける症例が 1 例に見られた。そこで、閾値を  $0.3 (\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s})$  に設定して、コンピューターで改善した拡散強調画像を作成し、読影実験を行った。ROC 解析を行うと、コンピューターで改善した拡散強調画像 (cDWI) の AUC は 0.88 と通常の撮影 (native DWI) の AUC 0.83 よりも有意に向上した (下右図)。



native MRI で見られた脂肪抑制アーチファクト (黄色) は computed DWI で削除でき、がん (赤矢頭) のみが高信号に描出される。



## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 4 件)

- Yoshida S, Takahara T, Kwee TC, Waseda Y, Kobayashi S, Fujii Y. DWI as an Imaging Biomarker for Bladder Cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2017; 208:1218-1228 査読あり
- Waseda Y, Yoshida S, Takahara T, Kwee TC, Matsuoka Y, Saito K, Kihara K1 Fujii Y. Utility of computed diffusion-weighted MRI for predicting aggressiveness of prostate cancer. *J Magn Reson Imaging* 2017; 46:490-496 査読あり
- 高原太郎. 各種最新診断法がもたらす前立腺がん診療体系の変革 DWIBS(Diffusion-weighted Whole body Imaging with Background body signal Suppression:背景抑制拡散強調画像). *泌尿器外科* 2017; 30:1333-1336 査読あり
- 吉田 宗一郎, 高原太郎, 藤井靖久. 【MRI 最前線】骨転移の画像診断 DWIBS 法を用いた全身拡散強調像. *臨床画像* 2017; 33:694-705 査読あり

### 〔学会発表〕(計 9 件)

- 高原太郎. DWIBS による非造影乳房 MRI の基礎と理論. 日本乳癌画像研究会. 2018 年.
- 風間俊基. Low ADC cut-off 法を用いた他 computed DWI による乳房拡散強調画像の画質改善. 日本乳癌画像研究会. 2018 年.
- Kazama T, Takahara T, Niwa T, Endo J, Yamamuro H, Sekiguchi T, Hashimoto J, Kwee TC, Niikura N, Tokuda Y, Imai Y. Computed DWI for breast cancer detection: improved fat suppression and lesion-to-background contrast with a novel low ADC pixel cut-off technique. Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB. 2018 年
- 中島信幸, 清水勇樹, 小田和也, 内田貴人, 杠総一郎, 大瀧達也, 梅本達哉, 川上正能, 金伯士, 新田正広, 長谷川政徳, 河村好章, 風間俊基, 高原太郎, 宮嶋哲. DWIBS 法を用いた有骨転移去勢抵抗性前立腺癌に対する Ra223 投与による抗腫瘍効果の評価. 第 56 回日本癌治療学会学術集. 2018 年.
- 吉田宗一郎, 高原太郎, 阪本剛, 田中宏, 有田祐起, 木島敏樹, 横山みなど, 石岡淳一郎, 松岡陽, 齋藤一隆, 木原和徳, 藤井靖久. 膀胱癌の組織学的悪性度を反映する imaging biomarker としての拡散強調 MRI 半自動病変抽出法から得られる global ADC を用いた検

討。第 106 回日本泌尿器科学会総会。2018 年

高原太郎。DWIBS 法を用いた全身 MRI ( 転移検索 ) 。日本乳癌画像研究会。2017 年。

高原太郎。DWBS 型の拡散強調画像による、非造影短縮 MRI ( スクリーニング検査 ) の可能性。日本乳癌画像研究会。2017 年。

風間俊基、高原太郎、新倉直樹、丹羽徹、橋本順、他。A New Fat Suppression Technique in Computed Diffusion-weighted Image using ADC of Fat。日本医学放射線学会。2016 年

高原太郎。がん画像診断学の up to date がん治療医が押さえておきたいポイント 全身拡散強調画像 (DWIBS 法) は他の画像診断と比較し、とくに経過観察で有用性が高い。日本癌治療学会。2016 年

## 6 . 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：高原 太郎

ローマ字氏名：TAKAHARA, Taro

所属研究機関名：東海大学

部局名：工学部

職名：教授

研究者番号 ( 8 桁 ) : 50308467

研究分担者氏名：風間 俊基

ローマ字氏名：KAZAMA, Toshiki

所属研究機関名：東海大学

部局名：医学部

職名：講師

研究者番号 ( 8 桁 ) : 70375781

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。