

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：32409
 研究種目：基盤研究(B) (一般)
 研究期間：2017～2019
 課題番号：17H03591
 研究課題名(和文) 拡散光イメージングを用いた薬物療法における乳がん微小環境の変化の多面的測定
 研究課題名(英文) Multiparametric measurement using diffuse optical spectroscopy of breast cancer microenvironment in the setting of chemotherapy
 研究代表者
 佐伯 俊昭 (Saeki, Toshiaki)
 埼玉医科大学・医学部・教授
 研究者番号：50201512
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々はがん組織の酸素化ヘモグロビン、還元型ヘモグロビン、酸素飽和度、水、脂肪などを計測するマルチパラメトリック拡散光スペクトロスコピー(TRS6W)を浜松ホトニクスとの協力の下に開発し、埼玉医大国際医療センターと浜松医大で基礎研究と臨床研究を行った。1)胸壁による光の影響を減らし、光源検出器間距離が変更可能な装置で測定2)ヘモグロビン・水・脂肪を測定可能な6波長TR6Wの稼働にあたり、MRIのIDEAL IQ法を用いることで水・脂肪濃度の異なる数種類のファントムで評価3)TR6Wをベッドサイドで定量的に計測・画像化し、がんの組織不均一性や抗がん剤の早期治療反応性の臨床研究を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々はがん組織の酸素化ヘモグロビン、脱酸素化ヘモグロビン、酸素飽和度、水、脂肪濃度、散乱強度を一度に計測するマルチパラメトリック拡散光スペクトロスコピー(TRS6W)を浜松ホトニクス中央研究所との協力の下に開発した。酸素化ヘモグロビン、脱酸素化ヘモグロビンは血管新生を、酸素飽和度は腫瘍低酸素、水や脂肪は組織微小環境を意味する。この装置は人間の皮膚にプローブに接触させるだけで、近赤外線的光の情報を検知し、乳房組織の微小な変化をとらえることができる。今回、乳がんの生物学的な特性の違いを分類したり、抗がん剤などの薬物療法による治療効果の早期予測に役立つことを示唆する臨床的知見を得られた。

研究成果の概要(英文)：We have developed multiparametric measurement using diffuse optical spectroscopy which can obtain information of optical chromophores such as oxy-hemoglobin, deoxy-hemoglobin, oxygen saturation, water, and lipid in the breast tissue. The device have been newly developed and improved by Hamamatsu incorporation. In Saitama Medical University International Medical Center and Hamamatsu Medical University, we have conducted some basic and clinical studies to improve the device in order to obtain more accurate information of optical reflection of breast cancer tissues. The studies have been conducted to achieve our goals; 1) reducing thoracic muscle artifacts, 2) developing phantoms which can measure hemoglobin, water, and lipid, 3) conducting clinical studies to assess cancer environment and to monitor early change of breast cancer during chemotherapy.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：乳癌 拡散光スペクトロスコピー ヘモグロビン 酸素飽和度 水 脂肪 散乱強度 薬物療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

個別化治療のために抗がん剤や分子標的療法の薬剤感受性を予測するアプローチとして、近年、生体機能イメージングを用いてがんの生物学的特性を測定し、治療効果を予測する手法が注目されている(図1)。我々は乳癌の術前化学療法での2施設臨床研究において、時間分解拡散光スペクトロスコピーイメージング装置(以下 TRS)を用いて、治療前、1サイクル後、2サイクル後の3回に腫瘍ヘモグロビン濃度を計測し、その減少率が大きい治療反応群は非反応群と比較して、病理学的完全奏効率(以下 pCR)が高いことを報告した(図2)(JNM2016)。しかし比較対象の検査とした FDG-PET/CT による糖取り込み能(SUV_{max})による変化率よりも診断能が低いことが分かり、さらに装置の改良と新たなアプローチが必要であるとする結論に至った。腫瘍付近では正常組織に比べて tHb の代謝以外に水分量や脂肪量、散乱強度などに特徴を持つことが報告されている。そこで浜松ホトニクス中央研究所の最新の光検出器(MPPC)や光センシング技術を採用することで、従来にないマルチパラメトリック組織代謝マッピングによる薬物療法の治療効果判定を可能とする装置開発と臨床研究を開始することにした。これにより抗がん剤投与後数日から数週以内の早期変化を捉え、治療反応群と非反応群を分けることで無効な薬剤の早期に予測する科学的アプローチを構築する。

図1. 生体機能イメージングのがん治療への応用

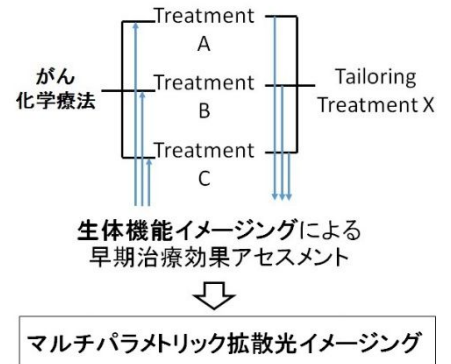
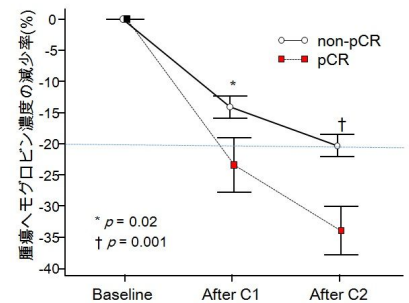
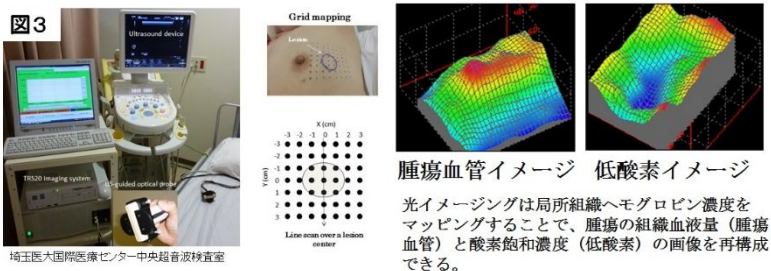


図2 治療反応群(pCR)と非反応群の比較



TRSは、生体に極めて低侵襲な近赤外線や赤色光を組織に照射し、反射した光信号を正常組織と比較して、乳がん腫瘍を高感度に検出できる最新のテクノロジーを駆使した装置である。光のスペクトラムの変化を分析して、その光の吸収の特性を定量化し画像にすることができる(図3)。例えば、乳がんは周囲の正常組織と比べて、ヘモグロビン濃度が高いことが知られているため、低濃度を薄い色、高濃度を濃い色で画像化すると、病変部は濃い色のコントラストで描出することが可能となる。低侵襲な手法でがんの血管新生の機能を正確に把握する技術が開発されれば、最適治療方法を選択することが可能になり、患者さんの予後や QOL を向上することが期待される。



2. 研究の目的

本研究は、近赤外光イメージング装置の臨床的有効性を検証するための埼玉医大国際医療センターと浜松医科大学の2施設共同研究である。乳がん化学療法前および早期(投与数日後、1-2サイクル終了後)に、腫瘍ヘモグロビン量、組織酸素飽和濃度、水濃度、脂肪濃度、散乱強度の5項目のマルチパラメーターを同時測定し、早期治療効果予測に有効かどうかを前向きな臨床研究で検証する。あわせてCT・MRI・PET画像との比較や血液組織サンプルによる腫瘍免疫・血管新生・低酸素バイオマーカーとの関連を分析する。この装置を実用化し、治療のオーダーメイド化を目指す。

3. 研究の方法

浜松医大と埼玉医大の2施設で TRS 装置を用いて新たな術前化学療法の前向きな臨床試験を行う。患者登録期間は2年間である。同施設では平成25年度よりすでに TRS 装置は稼働している。レジメンやサブタイプで一定の条件を揃えて、より精度の高い臨床研究を計画した。化学療法中の腫瘍の画像上の変化について、TRS を CT・MRI・FDG-PET と比較して、早期治療効果予測に最適なタイミングを検討する(図5)。この臨床研究は、原発性乳がんで術前療法の適応のある患者さんに対して、TRS 装置で、薬剤投与前、投与後3日目、7日目、14日目、28日目に測定し、得られた光の特性を分析して、これらが治療効果予測のために有用かどうかを調べるマルチパラメーター(ヘモグロビン・酸素飽和度・水・脂肪・散乱強度)と dual CT、MR とを比較する。我々は、浜松ホトニクス中央研究所と医工連携を進め、光検出器(MPPC)や光センシング技術を採用することで、測定波長領域を広げ、水・脂肪濃度、散乱強度の測定を同時に行う。dual energy CT では、2種類の管電圧で物質を撮影し、解析することにより、脂肪濃度を定量的に測定可能である。またMRIの撮像法の一つである IDEAL IQ 法では、水および脂肪の定量的評価が可能である。水および脂肪等で作成したファントムに対し光測定を行い、dual energy CT、MRI でも撮影を行うことにより、新たな TRS 装置の水脂肪の測定精度の検証、必要に応じて補正を行う。

4. 研究成果

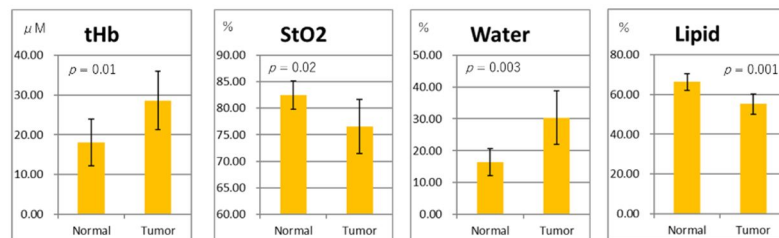
TRS 装置を用いた乳房のヘモグロビン濃度の測定では、深部方向に存在する胸壁が強く影響することが知られている。胸壁の影響を減らし、測定対象部をより正確に測定する適切な光源検出器間距離を検討するため、光源検出器間距離が変更可能な装置で測定を行い、論文発表した。

TRS 装置を用いてより正確に術前化学療法の効果判定を行うため、胸壁の影響を減らす方法を検討した。乳癌患者において化学療法の治療前後で TRS 装置によるヘモグロビン濃度測定および FDG-PET CT 検査を行い、皮膚から胸壁までの距離で TRS 装置による測定値を補正した場合、治療効果判定がより正確に行える可能性があることを論文発表した。

ヘモグロビン濃度の測定に加え、水・脂肪濃度も測定可能な6波長 TRS 装置の臨床での稼働にあたり、まず水・脂肪濃度の異なる数種類のファントムで評価した。このファントムを水・脂肪濃度を測定可能なMRIの IDEAL IQ 法で撮影し、また TRS 装置により測定し、これらの結果を比較することにより、6波長 TRS 装置が水・脂肪濃度を正確に測定可能であることを論文発表した。

さらに、6波長 TRS 装置により生体での水・脂肪濃度の測定精度を評価した。まず未治療乳癌患者に対して、腫瘍部および健側乳房を6波長 TRS 装置で測定した。対象患者には腹臥位で撮影される MRI

(図4) TRS21-6Wを用いたベースラインの腫瘍vs.対側正常乳房の比較



mean値を用いた平均値(解析エラーを除いた7データ)

の IDEAL IQ 法の撮影、および TRS 装置による測定と同様に仰臥位で dual energy CT 検査を行い、これらにより測定される脂肪濃度、水濃度(100 - 脂肪濃度として計算)を比較し、dual energy CT 検査で生体の脂肪濃度、水濃度を測定可能なことを検証した。続いて6波長 TRS 装置による測定値と dual energy CT 検査による脂肪濃度、水濃度を比較検討した結果、有意な相関があることを論文発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Ohmae E, Yoshizawa N, Yoshimoto K, Hayashi M, Wada H, Mimura T, Suzuki H, Homma S, Suzuki N, Ogura H, Nasu H, Sakahara H, Yamashita Y, Ueda Y.	4. 巻 29;9(11):
2. 論文標題 Stable tissue-simulating phantoms with various water and lipid contents for diffuse optical spectroscopy.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biomed Opt Express.	6. 最初と最後の頁 5792-5808.
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1364/BOE.9.005792.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hayashi M, Yoshizawa N, Ueda Y, Mimura T, Ohmae E, Yoshimoto K, Wada H, Nasu H, Ogura H, Sakahara H.	4. 巻 1;18:
2. 論文標題 Effect of Source-Detector Distance on the Measurement of Hemoglobin Using Near-Infrared Spectroscopy in Breast Cancer.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Technol Cancer Res Treat.	6. 最初と最後の頁 1-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1177/1533033819830411.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Shigeto Ueda and Toshiaki Saeki	4. 巻 9(1), 3;
2. 論文標題 Early Therapeutic Prediction Based on Tumor Hemodynamic Response Imaging: Clinical Studies in Breast Cancer with Time-Resolved Diffuse Optical Spectroscopy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Appl. Sci.	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi.org/10.3390/app9010003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ueda S, Saeki T, Osaki A, Yamane T, Kuji I.	4. 巻 23(19)
2. 論文標題 Bevacizumab Induces Acute Hypoxia and Cancer Progression in Patients with Refractory Breast Cancer: Multimodal Functional Imaging and Multiplex Cytokine Analysis.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clin Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 5769-5778
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1158/1078-0432.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Yoshizawa N, Ueda Y, Mimura T, Ohmae E, Yoshimoto K, Wada H, Ogura H, Sakahara H.	4. 巻 23(2)
2. 論文標題 Factors affecting measurement of optic parameters by time-resolved near-infrared spectroscopy in breast cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J Biomed Opt.	6. 最初と最後の頁 1-6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1117/1.JBO.23.2.026010.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 上田重人、山根登茂彦、久慈一英、浅野彩、大崎昭彦、佐伯俊昭	4. 巻 33
2. 論文標題 生体機能イメージングによる癌微小環境の可視化と乳癌治療への新たな展望	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 乳癌の臨床	6. 最初と最後の頁 83-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuko Asano, Nobuko Yoshizawa, Yukio Ueda, Kenji Yoshimoto, Tetsuya Mimura, Etsuko Ohmae, Hiroko Wada, Shigeto Ueda, Toshiaki Saeki, Hiroyuki Ogura, Norihiko Shiiya & Harumi Sakahara	4. 巻 26
2. 論文標題 Correction by the skin-to-chest wall distance in near-infrared spectroscopy and assessment of breast cancer responses to neoadjuvant chemotherapy	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Optical Review	6. 最初と最後の頁 111-117
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Etsuko Ohmae, Nobuko Yoshizawa, Kenji Yoshimoto, Maho Hayashi, Hiroko Wada, Tetsuya Mimura, Yuko Asano, Hiroyuki Ogura, Yutaka Yamashita, Harumi Sakahara and Yukio Ueda	4. 巻 9(7)
2. 論文標題 Comparison of Lipid and Water Contents by Time-domain Diffuse Optical Spectroscopy and Dual-energy Computed Tomography in Breast Cancer Patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Appl. Sci	6. 最初と最後の頁 1482
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/app9071482	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Asano A, Ueda S, Kuji I, Yamane T, Takeuchi H, Hirokawa E, Sugitani I, Shimada H, Hasebe T, Osaki A, Saeki T	4. 巻 27;20(1)
2. 論文標題 Intracellular hypoxia measured by 18F-fluoromisonidazole positron emission tomography has prognostic impact in patients with estrogen receptor-positive breast cancer.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Breast Cancer Res.	6. 最初と最後の頁 78
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13058-018-0970-6.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件(うち招待講演 1件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 上田重人、島田浩子、杉谷郁子、杉山迪子、佐野弘、大崎明彦、高橋孝郎、佐伯俊昭
2. 発表標題 初導入ホルモン療法による治療層別化への機能イメージングの臨床応用：FDG-PETと拡散光イメージング
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 上田重人、佐伯俊昭、大崎昭彦、竹内英樹、杉谷郁子、廣川詠子、島田浩子、浅野彩、一瀬友希、高橋孝郎、山根登茂彦、久慈一英
2. 発表標題 ペバシズマブによる腫瘍低酸素の誘導とがん進展との関連についての核医学的・分子生物学的考察
3. 学会等名 第55回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nobuko Yoshizawa, Yukio Ueda, Tetsuya Mimura, Etsuko Ohmae, Kenji Yoshimoto, Hiroko Wada, Hiroyuki Ogura, Hatsuko Nasu, Harumi Sakahara
2. 発表標題 Effect of Size and Location of Tumor on Measurement of Optical Parameters of Breast Cancer by Time-Resolved Near-Infrared Spectroscopy
3. 学会等名 第76回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 芳澤暢子 上田之雄 三村徹也 大前悦子 佳元健治 和田博子 那須初子 浅井はるか 浅野祐子 細川優子 梶久保順平 小倉廣之 阪原晴海
2. 発表標題 近赤外光による乳癌病変の測定に対し光源-検出器間距離が及ぼす影響の検討
3. 学会等名 第25回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 芳澤暢子、上田之雄、佳元健治、大前悦子、三村徹也、和田博子、小倉廣之、那須初子、阪原晴海
2. 発表標題 乳癌術前化学療法後のFDG集積の変化と時間分解分光装置と超音波装置で測定した総ヘモグロビン量の変化
3. 学会等名 第57回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Nobuko Yoshizawa, Yukio Ueda, Tetsuya Mimura Etsuko Ohmae, Kenji Yoshimoto, Hiroko Wada, Hiroyuki Ogura, Harumi Sakahara
2. 発表標題 Factors Affecting Measurement of Optic Parameters by Time-Resolved Near-Infrared Spectroscopy in Breast Cancer
3. 学会等名 The Seventeenth Conference of Peace through Mind/Brain Science (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Yoshizawa Nobuko, Hayashi Maho, Hirai Yuki, Hyodo Naoko, Nasu Hatsuko, Sakahara Harumi
2. 発表標題 Dual Energy CTによる乳腺および乳癌の脂肪量、造影効果の定量的測定の検討(Quantitative Assessment of Fat Content in Mammary Gland and Breast Cancer by Dual Energy CT)
3. 学会等名 第77回日本医学放射線学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芳澤 暢子, 林 真帆, 上田 之雄, 大前 悦子, 佳元 健治, 三村 徹也, 和田 博子, 浅井 はるか, 細川 優子, 中村 明子, 浅野 祐子, 小倉 廣之, 那須 初子, 阪原 晴海
2. 発表標題 近赤外光6波長と超音波装置による正常乳腺および乳癌の計測
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小倉 廣之, 芳澤 暢子, 浅野 祐子, 浅井 はるか, 中村 明子, 細川 優子, 林 真帆, 那須 初子, 上田 之雄, 佳元 健治, 大前 悦子, 三村 徹也, 和田 博子, 上田 重人, 佐伯 俊昭, 阪原 晴海
2. 発表標題 新規画像モダリティの開発から見えてきた乳癌像 拡散光スペクトロスコープを用いた乳房計測
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 小倉 廣之, 芳澤 暢子, 浅野 祐子, 上田 之雄, 三村 徹也, 大前 悦子, 佳元 健治, 和田 博子, 高塚 大輝, 林 真帆, 那須 初子, 山下 豊, 阪原 晴海
2. 発表標題 反射型拡散光トモグラフィ (RDOT) での乳癌画像診断
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 芳澤 暢子, 上田 之雄, 三村 徹也, 大前 悦子, 佳元 健治, 和田 博子, 山下 豊, 浅野 祐子, 高塚 大輝, 小倉 廣之, 林 真帆, 那須 初子, 阪原 晴海
2. 発表標題 近赤外光6波長と超音波装置の同時測定による正常乳腺および乳癌の比較検討
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上田重人、浅野彩、山根登茂彦、久慈一英
2. 発表標題 Curing Metastatic Breast Cancer ~ 乳がん治療のパラダイムシフト
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上田 重人、佐伯 俊昭、大崎 昭彦、和田 博子、佳元 健治、鈴木 裕昭、上田 之雄、山下 豊
2. 発表標題 拡散光スペクトロスコピーを用いた薬物療法における乳がん微小環境の多面的測定
3. 学会等名 第27回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計2件

産業財産権の名称 ファントム及びその製造方法	発明者 大前悦子, 佳元健治, 和田博子, 上田之雄	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-155761	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

産業財産権の名称 ファントム及びその製造方法並びにファントム作製用キット	発明者 大前悦子, 佳元健治, 和田博子, 上田之雄	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2018-155763	出願年 2018年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	芳澤 暢子 (Yoshizawa Nobuko) (10402314)	浜松医科大学・医学部附属病院・助教 (13802)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	山根 登茂彦 (Yamane Tomohiko) (20526660)	埼玉医科大学・医学部・准教授 (32409)	
研究 分担者	上田 重人 (Ueda Shigeto) (20646947)	埼玉医科大学・医学部・非常勤講師 (32409)	
研究 分担者	小倉 廣之 (Ogura Hiroyuki) (50402285)	浜松医科大学・医学部・助教 (13802)	
研究 分担者	久慈 一英 (Kuji Ichiei) (90283142)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	
研究 分担者	阪原 晴海 (Sakahara Harumi) (10187031)	浜松医科大学・医学部・教授 (13802)	