

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K16462

研究課題名(和文)MRI分子イメージングを用いた軟骨形成性腫瘍の悪性度評価法の開発

研究課題名(英文)Development of malignancy evaluation method for chondrogenic tumor using MRI molecular imaging

研究代表者

中條 正典(Nakajo, Masanori)

鹿児島大学・鹿児島大学病院・特任助教

研究者番号：60727171

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：研究期間中、約50例の骨腫瘍に対しGAG CESTの撮像を行い、腫瘍内のGAGのCEST効果を定量評価した。評価した症例のうち、軟骨系腫瘍と診断された症例は4例であった。ファントムデータの結果も考慮し、画像解析を行ったが、GAG CESTの定量化できたのは4例中2例のみで高悪性度のchondrosarcoma G3のほうが良性であるenchondromaよりGAG CEST値は低かったが、症例数が少なく統計学解析は行えなかった。本研究では、GAG CESTにおける軟骨系腫瘍の良悪性鑑別の有用性を証明できなかったが、対象症例の収集・最適なGAG CEST値の算出に難航した点も要因と考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

良性である内軟骨腫・低悪性度軟骨肉腫と高悪性度軟骨肉腫では治療・予後が異なるため、画像でより正確に両者を鑑別する事は最適な治療法を選択する上で非常に有意義であるが、従来の画像診断では鑑別が困難な事が少なくない。高悪性度軟骨肉腫では内軟骨腫・低悪性度軟骨肉腫と比べ腫瘍内のGAG量は低いと考えられ、軟骨基質に特異的な物質であるGAGは軟骨形成腫瘍の良悪性鑑別のマーカーになり得るがGAGの画像化に基づく良悪性鑑別の画像法は報告されていない。GagCESTのような新たな分子イメージング法の研究ならびに臨床応用の確立は正確な質的診断・悪性度診断を可能とし最適な治療方針の決定・予後評価を可能とする。

研究成果の概要(英文)：GAG CEST was imaged in about 50 bone tumors during the study period, and the CEST effect of GAG in the tumor was quantitatively evaluated. Of the evaluated cases, 4 were diagnosed as cartilage tumors. Image analysis was performed with consideration of the results of phantom data, but GAG CEST was quantified only in 2 out of 4 cases, but high-grade chondrosarcoma G3 had lower GAG CEST values than enchondroma, which was benign. However, the number of cases was small and statistical analysis could not be performed. In this study, the usefulness of benign and malignant differentiation of cartilage tumors in GAG CEST could not be proved, but it is also considered that it was difficult to collect target cases and calculate optimal GAG CEST value.

研究分野：放射線診断学

キーワード：GagCEST グルコサミノグリカン 軟骨形成腫瘍

## 1. 研究開始当初の背景

軟骨形成性腫瘍は良性である内軟骨腫と悪性である軟骨肉腫に分けられ、軟骨肉腫は原発性悪性骨腫瘍の約 20% を占め、骨髄腫・骨肉腫に次いで 3 番目に多い原発性悪性骨腫瘍である<sup>1)</sup>。

内軟骨腫は予後良好で、経過観察されるが、病的骨折・増大傾向の際には掻爬術が施行される。軟骨肉腫は病理組織学的に 3 つの grade に分類され、grade 1 である低悪性度軟骨肉腫の 5 年生存率は 83% であるのに対し、grade 2・3 である高悪性度軟骨肉腫の 5 年生存率は 53% と予後不良である。低悪性度軟骨肉腫は掻爬術が行われるのに対し、高悪性度軟骨肉腫は広範囲切除術が行われる。このように軟骨形成腫瘍の悪性度により治療・予後が異なるため、治療前により正確に軟骨形成腫瘍の悪性度を行う事は大切であり、特に内軟骨腫・低悪性度軟骨肉腫と高悪性度軟骨肉腫の鑑別は重要である<sup>1)</sup>。

MRI は腫瘍の性状評価に有用な画像診断の 1 つであり、MRI での形態画像診断は軟骨形成性腫瘍の良悪性鑑別に有用であるが<sup>2,3)</sup>、低悪性度と高悪性度の軟骨肉腫の画像所見は重複することもあり<sup>3-5)</sup>、診断が困難なことは少なくない。腫瘍の良悪性鑑別に有用である拡散強調画像でも細胞内の高い軟骨基質の影響により、軟骨形成性腫瘍の良悪性鑑別は困難であり<sup>4)</sup>、従来の MR 撮像法での軟骨形成性腫瘍の良悪性鑑別は困難である。

軟骨肉腫は軟骨由来の悪性腫瘍であり、正常軟骨と同様、glycosaminoglycan (Gag) とコア蛋白が結合した proteoglycan を含む細胞外マトリックスを産生する<sup>5)</sup>。Gag の 1 つであるケラタン硫酸の量と軟骨肉腫の悪性度は相関したとの報告があり<sup>5)</sup>、高悪性度軟骨肉腫では内軟骨腫・低悪性度軟骨肉腫と比べ腫瘍内の Gag 量は低いと考えられる。よって Gag を定量化できれば、従来の画像診断法では困難であった軟骨形成性腫瘍の悪性度の診断は可能となると考えられる。

近年、CEST imaging の 1 つである GagCEST により Gag を画像化できることが報告されており<sup>6,7)</sup>、GagCEST imaging は軟骨形成性腫瘍の腫瘍内の Gag の画像化(図 1)を可能にすると考えられる。

GagCEST imaging により軟骨形成性腫瘍の腫瘍内の Gag の CEST 効果を観察・定量化することで内軟骨腫・低悪性度軟骨肉腫と高悪性度軟骨肉腫の両群の鑑別を可能とし、従来の MR 画像法では鑑別困難であった軟骨形成性腫瘍の悪性度診断法に有用な tool の 1 つとなると期待される。

## 2. 研究の目的

本研究では軟骨形成性腫瘍における GagCEST imaging の最適な撮像法・評価法を開発し、GagCEST imaging による軟骨形成性腫瘍の悪性度診断法の確立を目的とする。

## 3. 研究の方法

### (1).GagCEST imaging のパルスシーケンスの開発・最適化

GagCEST imaging はヒドロキシ基(1ppm)の間接的なバルク水の信号変化を観察する。ヒドロキシ基の共振周波数は 1ppm とバルク水の共振周波数と近く、パルス水の直接的な信号抑制の影響を受けやすく、飽和パルスや静磁場(B0)補正法の開発・最適化が必要であり、ファントムによるデータ収集を行い、飽和パルス・静磁場(B0)補正法の開発・最適化を行う。

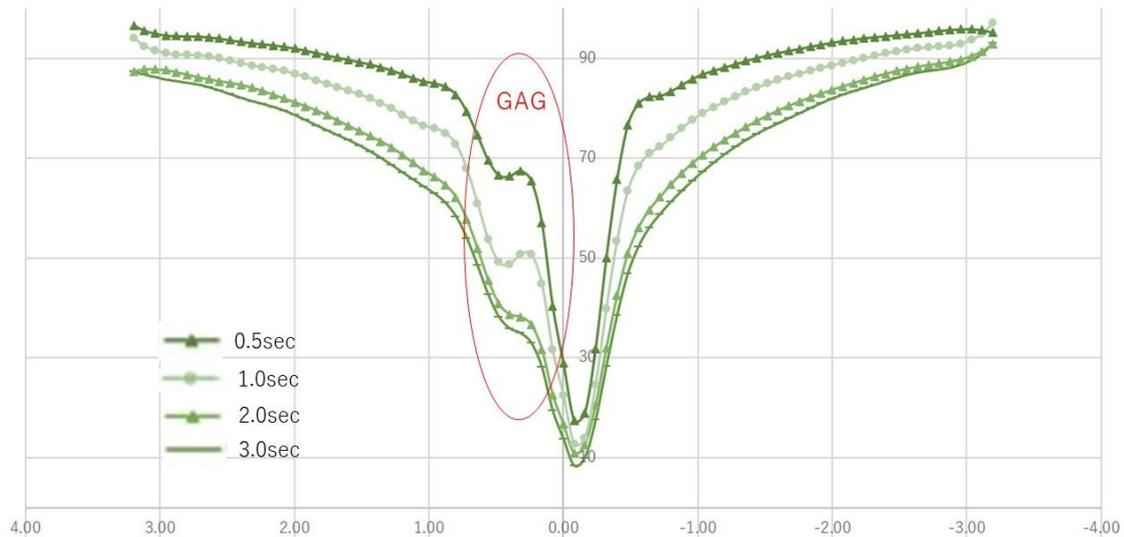
### (2)軟骨形成性腫瘍患者のデータ収集ならびに GagCEST imaging と悪性度との関連の検討

生検または切除標本を用いて、腫瘍の組織学的診断、悪性度や軟骨基質の有無と GagCEST imaging map を対比し、腫瘍内の軟骨基質と GagCEST imaging での Gag 量(MTRasym)との相関を検討し、軟骨形成性腫瘍における GagCEST imaging の有用性を検討する。

## 4. 研究成果

### (1) GagCEST imaging のパルスシーケンスの開発・最適化の検討

Gag の GagCEST imaging による定量化をファントムを用いて検討した。ファントム内の Gag 濃度(200 mM)で、飽和パルスの印可強度(0.8・1.6・2.4  $\mu\text{T}$ )、持続時間(0.5・1.0・2.0・3.0sec)をそれぞれ変更しながら GagCEST imaging の撮像し、GagCEST imaging で 0.5-1.0ppm 間での MTRasym を測定し、Gag の CEST 効果を測定した結果、飽和パルスの印可強度が 1.6  $\mu\text{T}$  で、持続時間 0.5<1.0<2.0<3.0 の順に高い CEST 効果を認めた。



### (2) 軟骨形成性腫瘍患者のデータ収集ならびに GagCEST imaging と悪性度との関連の検討

研究期間中、約 50 例の骨腫瘍に対し GAG CEST の撮像を行い、腫瘍内の GAG の CEST 効果を定量化し、評価した。評価した症例のうち、軟骨系腫瘍と診断された症例は 4 例(enchondroma・chondrosarcoma G1:3 例、chondrosarcoma G3:1 例)であり、同 4 例に関して、Gag の CEST 効果の解析を行った。

ファントムデータでは、飽和パルスの印可強度が 1.6  $\mu\text{T}$  で、持続時間 3.0sec の条件で Gag の CEST 効果が最も良好に得られる条件であったが、実際の症例では 0.8  $\mu\text{T}$ ・2.0sec の条件で相対的に良好な GagCEST imaging map が得られたため、同条件で解析を行ったが、アーチファクトの影響もあり、実際に Gag の CEST 効果の測定・Gag の定量化が行えたのは 4 例中 2 例のみであった。2 例の結果では高悪性度の chondrosarcoma G3 のほうが良性である enchondroma より GagCEST 値は低い結果であり、良性の軟骨系腫瘍が高悪性度の chondrosarcoma G3 より軟骨基質が少ないという病理組織学的所見に矛盾しない結果であり、GagCEST 値は腫瘍内軟骨を反映するかもしれないが、症例数が少なく、有用性は示せなかった。

実際の症例では 0.8  $\mu\text{T}$ ・2.0sec の条件で相対的に良好な GagCEST imaging map が得られたが、map は不十分であり、さらなるパルスシーケンスの開発・最適化が必要と思われる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----