

平成22年 6月20日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008～2009

課題番号：20790905

研究課題名(和文) MRI画像(ECR法)を用いた腫瘍細胞に対する抗癌剤早期効果予測の  
基礎的検討研究課題名(英文) Early prediction of chemotherapy for tumor cell using ECR technique  
-experimental study-

研究代表者 西尾福英之 (NISHIOFUKU HIDEYUKI)

奈良県立医科大学 医学部附属病院 研究員

研究者番号：80458041

## 研究成果の概要(和文)：

MRI画像を用いた ECR 法により ECR 値が、腫瘍細胞の viable 領域と necrosis 領域を明瞭に区別することができ、さらに腫瘍細胞密度と強い相関関係にあることが証明された。

## 研究成果の概要(英文)：

Purpose: Equivalent cross-relaxation rate (ECR) imaging (ECRI) is one of the measurement techniques that can be used to quantitatively evaluate a change in the structural organization and cellular density by MRI. The aim of this study was to evaluate a correlation between ECR value and cellular density in the rabbit VX2 tumor model.

Materials and Methods: Five rabbits implanted into the femur muscles with 10 VX2 tumors were included in this study. We adopted the off-resonance technique for the single saturation transfer pulse frequency was employed at the frequency 7 ppm downfield from the water resonance. The ECR value was defined as the percentage of signal loss between unsaturated and saturated images. The ECRI were constructed on the basis of the percentage of ECR values. The pathological specimens were divided into 34 areas and classified into two groups; viable group and necrotic group. The ECR value was measured and was compared between the two groups. The correlation between ECR values and cellular density was determined.

Results: Median ECR value was significantly higher in the viable group than in the necrotic group (61.2% vs. 35.8%). With the threshold determined as less than 48.3%, the receiver-operating curve analysis showed high sensitivity and specificity values for necrosis (96.0% and 100%, respectively). The regression graph showed a linear relationship between ECR values and cellular density; the correlation coefficient ( $r^2$ ) was 0.729.

Conclusion: ECRI is a potentially useful technique to depict the viable and necrotic area accurately, and there is a strong association between ECR values and cellular density in VX2 tumor.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学

キーワード：MRI、分子イメージング、細胞密度、VX2 腫瘍、消化器癌

### 1. 研究開始当初の背景

分子標的薬の登場など新規治療薬の開発により、癌に対する化学療法は多様化している。癌化学療法において front line で使用する抗癌剤の選択は予後に結びつく重要なポイントであるが、現時点では患者ごとに個別化した治療はなされていない。

抗癌剤感受性試験は in vitro での研究が多く行われているが、手術や生検による組織検体が必要である。

また in vivo での感受性と乖離があることも少なくないことから普及に至っていない。今後、患者個々の病態に応じた治療への期待が高まっている。

一方、近年の画像診断技術の進歩から PET や MRI を用いた分子画像が注目されている。化学療法の効果判定における画像診断は腫瘍サイズを CT などで評価すること (RECIST criteria) が一般的であるが、分子画像を用いて早期に治療効果判定ができれば個々の患者に適した感受性の高い抗癌剤を選択することが可能となる。

### 2. 研究の目的

我々はこれまでに悪性リンパ腫とリンパ節転移の切除標本において ECR 値と細胞密度に高い相関性があることを示してきたが、ECR 法に関する研究報告は数少なく、実験動物を用いた研究は皆無である。

本研究は VX2 腫瘍移植家兎を用いて、腫瘍の変性、壊死の過程やその程度について、ECR 法で撮像した画像と組織を対比検討する。

さらに ECR 法により作成可能となった分子画像を用いて、抗癌剤における治療効果予測が可能かどうかを検討する。

### 3. 研究の方法

平成 20 年度

両側大腿部筋肉内に VX2 腫瘍を移植した家兎 5 匹 (10 検体) を用いて、MRI によって獲得された ECR 画像と同部位の腫瘍の組織標本を比較した。

この動物実験結果は次のようである。

1. VX2 腫瘍を移植した家兎の腫瘍部分に対して MRI の撮像を行う。

2. MRI より作成された ECR 画像を用いて ECR 値を計算する。

3. 腫瘍を取り出しホルマリン固定後、H-E 染色とアザン染色をした組織標本を作製する。

4. VX2 腫瘍における viable 領域と necrosis 領域の ECR 値を測定するとそれぞれ 61.2、35.8%であった。この数値には有意差がみられた。

5. ROC 曲線を作成し、threshold を 48.3%と決定すると necrosis 領域に対する sensitivity、specificity はそれぞれ 96.0、100%と非常に高い値が得られた。

6. ECR 値と細胞密度との相関関係を求めるとグラフは直線化し、その相関係数は  $r^2 = 0.729$  と高い相関関係が得られた。

平成 21 年度

今年度の研究目的は、ECR 画像が腫瘍細胞の抗癌剤投与後の変化を早期に評価できるかを検討することである。

対象は、VX2 腫瘍移植家兎 10 匹 (20 腫瘍)。方法は、抗癌剤 (シスプラチン) の経静脈性投与を行い (4mg/kg)、投与前、6・24・48・72 時間後の 5 群に分けて評価した。コントロール群は生理食塩水を 4mg/kg で投与した。投与前をコントロール群、6~72 時間後にそれぞれコントロール群と抗癌剤投与群を作成し、MRI 撮像後腫瘍摘出を行った。

それぞれの腫瘍部の ECR 値を測定し、組織標本を作成した後、組織学的に細胞密度を計測した。

結果は、ECR 値は、抗癌剤投与群でコントロール群と比較して低値を示し、細胞密度が低下していた。

投与後の評価時期については、現在、ECR 値が腫瘍増殖程度と相関関係にあるかどうかを統計学的に検討中であるため、結論がでない。

### 4. 研究成果

平成 20 年度

ECR 値は、腫瘍細胞の viable 領域と necrosis 領域を明瞭に区別することができ、さらに腫瘍細胞密度と強い相関関係にあることが証

明された。  
→論文投稿中である。

平成 21 年度

20 年度末から 21 年度後半にかけて MRI 機器更新時期と重なり、21 年度の研究が遅れたため、21 年度の研究データは解析中であり、最終結果はでていない。

途中結果では、抗癌剤投与群では、コントロール群に比べて、ECR 値が低い傾向にある。この結果は抗癌剤投与群で腫瘍細胞密度が低下していることを示唆している。現在腫瘍細胞増殖能との相関関係を解析中である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Matsushima S, Nishiofuku H, et al. Equivalent cross-relaxation rate imaging of axillary lymph nodes in breast cancer. J Magn Reson Imaging 27:1278-83, 2008.
- ② Marugami N, Nishiofuku H, et al. Early detection of therapeutic response to hepatic arterial infusion chemotherapy of liver metastases from colorectal cancer using diffusion-weighted MR imaging. Cardiovasc Intervent Radiol 32:638-46, 2009.
- ③ Nishiofuku H, et al. Cellular Density Evaluation for Malignant Lymphoma Using Equivalent Cross-Relaxation Rate Imaging -Initial Experience. Korean J Radiol 11:327-32, 2010.

[学会発表] (計 3 件)

- ① Matsushima S, Nishiofuku H, et al. The correlation between liver function and Equivalent Cross-relaxation Rate. Radiological Society of North America 94th Scientific Assembly and Annual Meeting, 2008.
- ② Matsushima S, Nishiofuku H, et al. Equivalent Cross Relaxation Rate

Imaging for Early Prediction of Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. Radiological Society of North America 95th Scientific Assembly and Annual Meeting, 2009.

- ③ Nishiofuku H, et al. Cellular Imaging using Equivalent Cross-Relaxation Rate technique in rabbit VX-2 tumor model. Radiological Society of North America 95th Scientific Assembly and Annual Meeting, 2009.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

西尾福英之 (NISHIOFUKU HIDEYUKI)

奈良県立医科大学 医学部附属病院

研究員

研究者番号：20790905

(2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3) 連携研究者 ( )

研究者番号：