

令和 6 年 5 月 23 日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08083

研究課題名（和文）APTイメージングに基づく肝細胞癌の悪性度および予後推定法の確立

研究課題名（英文）Establishment of a prediction method for tumor grade and patients' prognosis in hepatocellular carcinoma based on APT imaging

研究代表者

西江 昭弘（Nishie, Akihiro）

琉球大学・医学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：20457427

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：研究結果を総括すると、(1) presaturation pulseの印加時間は250 msecが最適、(2) 限局性結節性過形成のAPT signalは高値を示す可能性がある（ただし、今後の症例の蓄積が必要である）、(3) 肝実質のAPT signalはタンパク合成の見地から肝機能や線維化・壊死炎症を反映することが示唆される、の3点と考えられる。シークエンスの開発を進めていくにあたり、APTイメージングの画質の安定性から、小病変に対する解析の正確性には懸念が生じたため、評価する肝腫瘍はサイズの大きなものに限定することにした。そのため肝細胞癌症例の収集に制限が生じた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝細胞癌は全国のがん年齢調整死亡率でも上位を占める悪性腫瘍である。肝機能、腫瘍の個数とサイズに基づく治療のアルゴリズムが提唱されているが、個々の腫瘍の悪性度は様々であるため、それに応じたテーラーメイドの治療法選択が望まれる。従来のAPTイメージングは撮像時間が長く、対象に動きの懸念がある領域では撮影が困難であったが、呼吸停止下で撮像可能なAPTイメージングを開発する点で学術的意義がある。タンパク質合成能やpHの観点から肝機能、肝臓病理、肝細胞癌などの肝腫瘍の悪性度および予後をMRIで評価する初めての試みであり、社会的意義も備えた研究であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：When we summarize the study results, the following three conclusions can be made: (1) the optimal presaturation pulse time is 250 msec, (2) the APT signal of focal nodular hyperplasias may show a high value (however, it is necessary to accumulate more cases in the future), (3) The APT signal in the liver parenchyma may reflect liver function, fibrosis and necro-inflammation from the viewpoint of protein synthesis. As we proceeded with the development of the sequence, we were concerned about the accuracy of analysis for small lesions due to the stability of the image quality of APT imaging. Therefore, we decided to evaluate only large liver tumors. This limited the enrollment of cases with hepatocellular carcinoma.

研究分野：MRI

キーワード：APT imaging 肝機能 線維化 壊死炎症 肝細胞癌 限局性結節性過形成

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) は、近年開発された新しい MR コントラストである。この中の Amide proton transfer (APT) イメージングを用いることでタンパク質およびペプチドを定量化することが可能となったが、撮像時間が長いことが短所と言える。肝細胞癌では、拡散強調画像の apparent diffusion coefficient や gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid (EOB) 造影 MRI で得られる各種のパラメータが、悪性度や治療効果および患者の予後を反映する画像バイオマーカーとして報告されているが、単独での診断能は十分ではない。一方、癌化した細胞は増殖効率が高く、タンパク質合成が盛んに行われているが、タンパク質量の違いが細胞の悪性度や増殖活性を反映していると推察される。APT signal はそのタンパク質量を示すバイオマーカーと考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、(1)呼吸停止下で撮像可能な高速化 APT イメージングを開発して、それに基づいて(2)肝細胞癌における悪性度、治療効果および患者の予後の推定を目指した新しい画像診断法を確立することである。しかしながらシークエンスの開発を進めていくにあたり、APT イメージングの画質が安定せず、小病変に対する解析の正確性には懸念が生じた。そのため、評価する肝腫瘍はサイズの大きなものに限定し、さらには大きな領域を評価対象とするものとして、(3)肝実質の APT signal と肝機能との相関、および(4)肝実質の APT signal と肝病理像との相関についても検討を行った。

### 3. 研究の方法

(1) Breath-hold 2D fast-spin echo Dixon imaging with intrinsic B0 correction を用いて、呼吸停止下に撮像可能となるように APT イメージングのパラメータを最適化した。FOV=360×360 mm<sup>2</sup>, 1 slice (5mm), Pixel size 1.4×1.4 mm<sup>2</sup>, TR/TE = 2400 msec / 5.1 msec, Saturation pulse: power = 1.5 μT, duration = 250 msec, 500 msec, 1000 msec, 7 frequency offsets around ± 3.5 ppm and an off-resonance at -1560 ppm, Vary echo shift (ES) 3 times at +3.5 ppm, Acquisition time: 21 sec である。APT signal は、-3.5ppm から +3.5ppm の信号強度を差分し、reference(-1560 ppm)の信号で除した値に、T2 延長の強いものからの信号が低下するような補正を行い、map 化した。28 症例を対象として、presaturation pulse の duration (印加時間) を可変した 3 種類毎に画質の比較を行った。Map 上の肝実質の均一性を 3 段階 (Score 3: ほぼ均一、Score 2: やや不均一だが解析は可能、Score 1: 不均一が目立ち解析不能) で評価した。

(2) 印加時間として 250 msec を採用した、上記の APT imaging が撮像された肝腫瘍の症例のうち、画質が良好と考えられる 13 例を対象とした。APT-weighted map 上に腫瘍と肝実質に関心領域を設定して、腫瘍の APT signal (T-APT) および T-APT/肝実質の APT signal (L-APT) を計測した。

(3) 印加時間として 250 msec を採用した、上記の APT imaging が撮像された 30 例を対象として、肝実質の APT signal と肝機能との相関を評価した。APT-weighted map 上で、信号が均一な部位かつ血管を避けながら 4 つの ROI を設定して、その平均を APT signal の代表値とした。

(4) 印加時間として 250 msec を採用し、TR=2100 msec, Acquisition time: 18 sec と調整した上記の APT imaging が撮像された 19 例を対象として、肝実質の APT signal と肝線維化・壊死炎症との相関を評価した。やはり APT-weighted map 上で、信号が均一な部位かつ血管を避けながら 4 つの ROI を設定して、その平均を APT signal の代表値とした。

### 4. 研究成果

(1) 印加時間 250 msec では、Score 3 が 8 例、Score 2 が 13 例、Score 1 が 7 例、印加時間 500 msec では、Score 3 が 1 例、Score 2 が 7 例、Score 1 が 20 例、印加時間 1000 msec では、Score 3 が 0 例、Score 2 が 3 例、Score 1 が 24 例であった。印加時間 250 msec が最も画質良好であった。

(2) 肝細胞癌 (n=5): T-APT  $1.20 \pm 0.89$  (0.02-2.38)、T-APT/L-APT  $0.87 \pm 0.51$  (0.02-1.39)。肝転移 (n=2): T-APT 0.30, 1.00、T-APT/L-APT 0.40, 0.64。限局性結節性過形成 (n=2): T-APT 2.49,

2.86、T-APT/L-APT 1.26, 1.48。血管腫(n=3):T-APT  $0.91 \pm 0.53(0.31- 1.27)$ 、T-APT/L-APT  $0.66 \pm 0.28(0.42-0.96)$ 。嚢胞(n=1):T-APT 0.16、T-APT/L-APT 0.21。大きな病変を対象としたこともあり、肝細胞癌の症例数が不足した。限局性結節性過形成ではAPT signalが高くなる可能性が示唆された。

(3)Linear regression analysisにて、APT signalとTP/ALB/ALP/CHE/INRとの間に有意な相関が認められた( $p < 0.05$ )が、AST/ALT/T.Bil/ GTP/PLT/LDH/ICG15との間には相関はなかった。これらの検討の中ではALBとの相関係数が最も高かった( $R^2=0.29$ )。また、Child-Pugh grade Aと比較してgrade B/CではAPT signalは低下し(Student t-test,  $p < 0.05$ ) ALBI grade 1と比較してgrade 3ではAPT signalが有意に低下した(Tukey's multiple comparison test,  $p < 0.05$ )、APT signalは肝機能を反映するバイオマーカーであると考えられた。

(4)線維化・壊死炎症が進行するとAPT signalは有意に低下した(Spearmanの順位相関分析、それぞれ  $-0.623$ ,  $-0.761$ )、ROC解析にてF1以上、F2以上、F3以上、F4およびA1以上、A2以上を診断するAUCは、それぞれ0.869, 0.878, 0.856, 0.744および0.871, 0.931であった。APT signalは、線維化だけでなく、壊死炎症の予測にも有用な可能性が示唆されたが、むしろ後者の予測能が高かった。

今回の研究結果を総括すると、(1)presaturation pulseの印加時間は250 msecが最適、(2)限局性結節性過形成のAPT signalは高値を示す可能性がある(ただし、今後の症例の蓄積が必要である) (3)肝実質のAPT signalはタンパク合成の見地から肝機能や線維化・壊死炎症を反映することが示唆される、の3点と考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 石松慶祐、西江昭弘、牛島泰宏、高山幸久、藤田展宏、久保雄一郎、徳永千晶、和田達弘、梅尾 理、石神康生
2. 発表標題 APTイメージングを用いた肝機能の評価:初期検討
3. 学会等名 第80回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2021年

〔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
研究分担者	久保 雄一郎  (Kubo Yuichiro)  (00844804)	九州大学・医学研究院・助教   (17102)	
研究分担者	梅尾 理  (Togao Osamu)  (10452749)	九州大学・医学研究院・准教授   (17102)	
研究分担者	石松 慶祐  (Ishimatsu Keisuke)  (20800147)	九州大学・大学病院・医員   (17102)	
研究分担者	牛島 泰宏  (Ushijima Yasuhiro)  (40432934)	九州大学・大学病院・講師   (17102)	

6. 研究組織（つづき）

	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	和田 達弘  (Wada Tatsuhiko)  (60444832)	九州大学・大学病院・診療放射線技師    (17102)	
研究分担者	高山 幸久  (Takayama Yukihisa)  (60546563)	九州大学・大学病院・助教    (17102)	
研究分担者	中山 智博  (Nakayama Tomohiro)  (70419571)	九州大学・医学研究院・講師    (17102)	
研究分担者	徳永 千晶  (Tokunaga Chiaki)  (90645574)	九州大学・大学病院・診療放射線技師    (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関