

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09648

研究課題名（和文）チョコレート嚢胞の癌化を高い精度で予測する検査法の安全性・有効性の検証

研究課題名（英文）Verification of the safety and effectiveness of a test for predicting malignant transformation of endometriosis

研究代表者

重富 洋志 (Shigetomi, Hiroshi)

奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：20433336

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：インタラクタンス法により、従来の反射率法よりも高感度に鉄やヘモグロビン濃度を推定することが可能になった。子宮内膜症群および卵巣癌群において、インタラクタンス法による鉄濃度測定と嚢胞液中の実際の鉄濃度との間に強い相関が観察された。第1相試験は予定通り完了し、安全性が確認された。さらに精度を高めるために、反射光の代わりにインタラクタンス法を使用した。近赤外光照射装置は経膈超音波検査のプローブに取り付けられたカバーに内蔵されている。ヘモグロビン濃度測定解析ソフトUnscrambler Xを用いて、プローブ先端から光を照射し、検出器を介してPC上に情報を収集することで、鉄濃度の測定に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超音波診断装置内蔵一体型の経膈光学プローブを設計試作することにより、どの機器にでも装着することができ、鉄濃度測定のために新規の超音波診断装置を購入しなくても測定可能である。本プローブを使用することにより隆起性病変が出現する前に癌化の過程を歩んでいる内膜症患者を予測することも可能となる。なお、内膜症からのがん化は比較的若年で発生するため、早期発見が急務である。経膈光学プローブは2015年に特許を取得しており、海外への展開も視野に入れることができている。

研究成果の概要（英文）：The interactance method has made it possible to estimate iron and hemoglobin concentrations with higher sensitivity than the conventional reflectance method. A strong correlation was observed between the iron concentration measurement by the interactance method and the actual iron level in the cystic fluid ($r=0.558$, $P<0.001$) in the endometriosis group and the ovarian cancer group. The Phase 1 trial was completed on schedule and confirmed to be safe. Interaction method was used instead of reflected light for better accuracy. The near-infrared light irradiation device was built into the cover attached to the probe of transvaginal ultrasound. The iron concentration was successfully measured using the Unscrambler X hemoglobin concentration measurement analysis software by irradiating light from the tip of the probe and collecting information on the PC via the detector.

研究分野：子宮内膜症

キーワード：子宮内膜症

1. 研究開始当初の背景

2008年に内膜症の癌化と鉄の関連が初めて報告された(Yamaguchi et al. Clin Cancer Res. 2008; 14:32-40.)。我々の後方視的検討により嚢胞内鉄濃度を測定し64.8 mg/Lをカットオフ値とすると、感度、特異度91%、100%で良悪性の鑑別が可能であったため、非侵襲的に鉄濃度測定する技術を開発した。図Aは超音波診断装置内蔵一体型の経腔光学プローブの全体像、Bは診察イメージ、Cは経腔光学プローブのグリップ内にすべての測定機器が内蔵されているためiPhone 6Sに接続して計測可能で持ち運び自由である、Dは実際のiPhone画面であるが任意の場所の鉄濃度が測定でき鉄濃度に応じて癌化の危険度がカラー表示されるシステムである。本システムは非臨床試験により発熱試験(実際に照射する近赤外光の5倍のエネルギーを10分間照射後の温度変化を認めない)も問題なくPMDAからクラス2分類の医療機器として認可された。最近我々は壁在結節がなく造影MRIでは非癌と判断されたが鉄濃度から癌と判断し、手術の結果嚢胞壁に5mmの明細胞癌を発見した症例を経験し報告した(Matsubara S, Kobayashi H. Mol Clin Oncol. 2019;11:296-300.)。壁在結節や隆起性病変の出現がなくても超早期癌を発見できる可能性が示唆された。さらに45歳以上、嚢胞サイズが6cm以上であっても手術が必要な患者とそうではない患者を鑑別できる可能性があり、臨床的インパクトは高いと考える。超音波診断が科学、医療の世界に導入され大きな革新がもたらされて以来100年近い年月が経過した。今回我々が開発している近赤外光を用いた医学分野への応用は婦人科以外の多くの分野で可能である。例えば、妊娠中の羊水混濁を評価する、脳出血の鉄濃度により脳神経細胞死の有無を判断する、肝臓や腎臓の鉄濃度を測定するなど通常の超音波では診断できない質的評価が可能となる。質的画像評価の情報を入手することで癌化を予想し、治療の均てん化をはかり新たな個別化医療戦略を創出することに貢献できる。

2. 研究の目的

チョコレート嚢胞の癌化を極めて高い確率で予測する質的診断法による安全性・有効性評価
超音波診断装置内蔵一体型の経腔光学プローブの安全性及び臨床的有用性を評価する。倫理委員会承認後に第1相試験として実際に照射する近赤外光のエネルギーの50%、75%、100%をそれぞれ3名の被験者に照射し安全性を確認する。第2相試験ではチョコレート嚢胞患者20名、内膜症関連卵巣癌5例に対して安全性及び有効性を確認する。第3相試験としてチョコレート嚢胞患者60名、内膜症関連卵巣癌15例に対して有効性を確認する。最後に手術による嚢胞内鉄濃度と経腔光学プローブ判定を比較検討する。

3. 研究の方法

1. 第1相試験【2020年度前半】

経腔光学プローブの安全性を確認するために近赤外光の照射エネルギーの50%、75%、100%をそれぞれ3名の被験者に照射し熱発生に関する安全性を確認する。50%照射3名の安全性が確認されたら75%照射に移行する。75%照射3名の安全性が確認されたら100%照射に移行する。100%照射3名の安全性が確認されたら試験終了とする。すでに非臨床試験により発熱に対する安全性は確認済みである。

2. 第2相試験【2020年度後半】

当附属病院に通院している患者で同意が得られたチョコレート嚢胞患者20名、内膜症関連卵巣癌5例に対して安全性及び有効性を確認する。いずれも手術を行い病理組織学的に良悪性を確認できる症例のみとする。

3. 第3相試験【2021年度以降】

症例数を増やしチョコレート嚢胞患者60名、内膜症関連卵巣癌15例に対して有効性を確認する。PMDAからクラス2分類の医療機器として認可されているため、多施設共同研究は必要ないが、必要となった場合は5施設(東京慈恵会医科大学、東京慈恵会医科大学附属柏病院、順天堂大学医学部附属浦安病院、東京医科大学、帝京大学)とはMRスペクトロスコピー研究をすでに実施しているので共同研究可能と考えている。さらに月経周期毎のチョコレート嚢胞内の鉄濃度の変化、非チョコレート嚢胞良性腫瘍患者、その他の卵巣癌、卵巣出血患者、異所性妊娠により腹腔内出血を有する患者などを対象に経腔光学プローブで鉄濃度を測定する。手術症例において鉄濃度とプローブ判定値との相関を検証する。

4. 研究成果

第1相試験は予定通り終了し、その安全性は確認できた。コロナ禍の影響で多施設共同研究の打ち合わせに難航したため、どの経腔超音波にも装着可能な診断装置を作成する目的で、経腔超音

波との組み込み作業を先に行うことにした。

図 1 には以前に行っていた近赤外光を用いた嚢胞内鉄あるいはヘモグロビン濃度測定回路を示す。図 2 にはその原理を示してある。嚢胞液をキュベットに入れ、周囲を 0, 5, 10mm の豚肉、牛肉、鶏肉で覆い、肉の表面から反射光を測定し、鉄あるいはヘモグロビン濃度を換算した。肉の種類による計測値の違いは認められなかった。

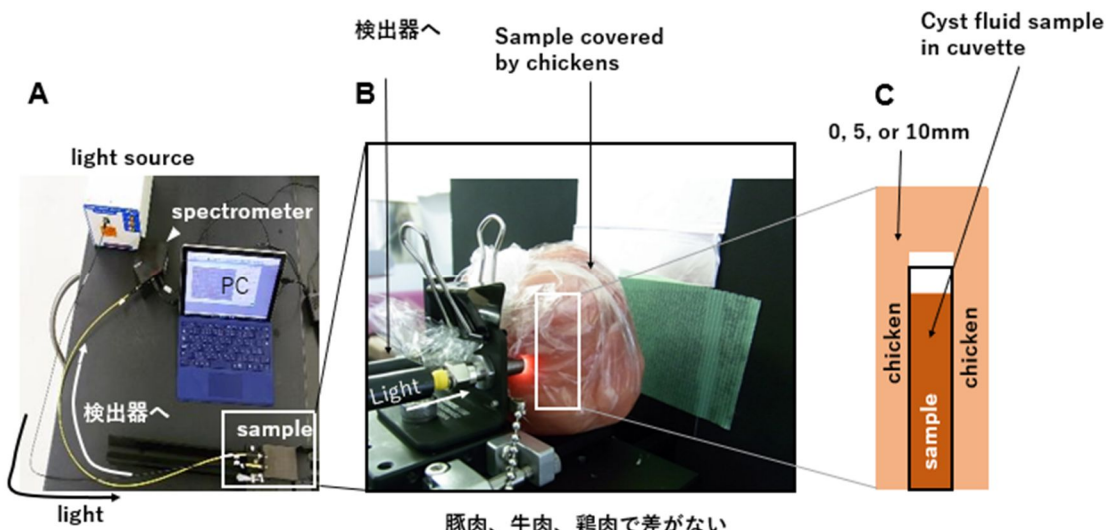


図 1

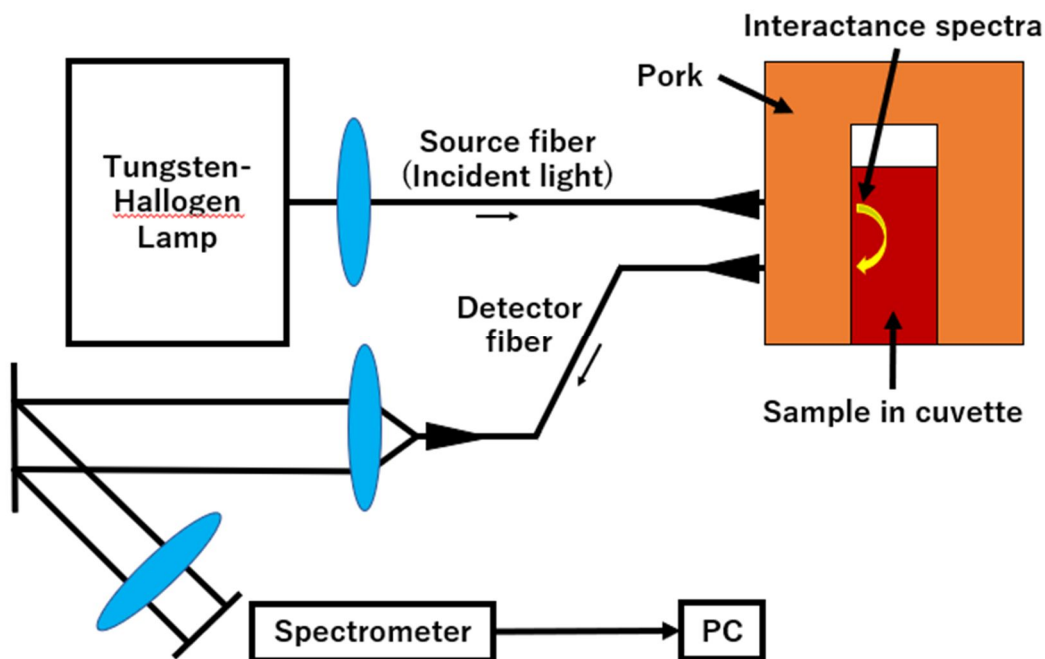


図 2

今回は、より精度を上げるため反射光ではなくインターラクタンス法を採用した。

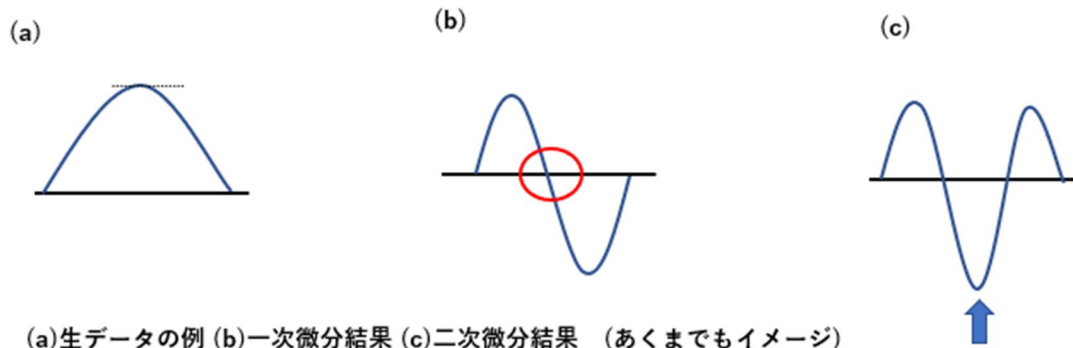


図 3

図 3 にインターラクタンス法の原理を説明する。何らかの測定によって(a)のような鉄のスペク

トルが得られたとき、ピークの部分で傾きは0になるので、一次微分するとピークの位置が0になる(bの赤丸)。更に微分(二次微分)すると、(b)の赤丸部分で急激に傾きが変化していることから、二次微分することで生データのピークが下向きのピークになって現れる。この手順を得られたスペクトルに対して行うことで、どの波長が重要なのかを調べることができる。このピークの大きさと濃度が相関することを利用して鉄あるいはヘモグロビン濃度を測定するのである。

次に、このインターラクス法を組み込んだ経腔超音波診断装置を新たに開発した。プローブに装着するカバー内に近赤外光照射装置を内蔵させるため、図4の左上のような回路を試作し、検出器もコンパクトにまとめることができた。原理は図2と同じである。プローブの先端から光を照射し detector を介して PC に情報を回収し、Unscrambler X ヘモグロビン濃度測定解析ソフトを用いて計測した。



図4

図5には実際の経腔超音波診断装置(ソノビスタ;コニカミノルタ社製)に脱着可能なプローブを装着したときの写真を示す。これにより経腔的に嚢胞内の鉄あるいはヘモグロビン濃度が、従来より高感度で測定可能となった。

すべての経腔プローブに脱着可能な
プローブカバーの試作

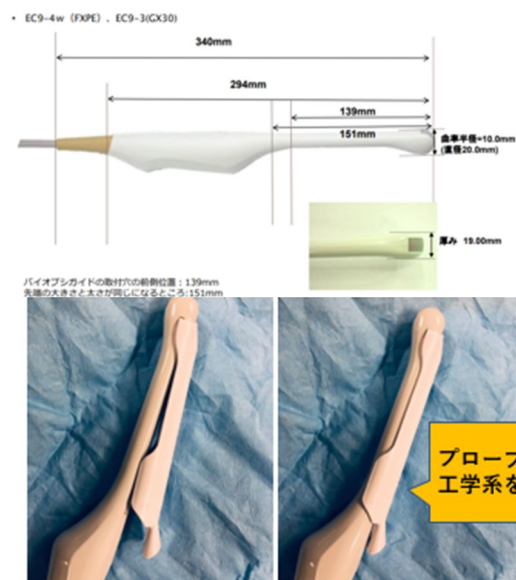


図5

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kobayashi Hiroshi, Matsubara Sho, Yoshimoto Chiharu, Shigetomi Hiroshi, Imanaka Shogo	4. 巻 11
2. 論文標題 Tissue Factor Pathway Inhibitors as Potential Targets for Understanding the Pathophysiology of Preeclampsia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 1237 ~ 1237
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biomedicines11051237	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 Kobayashi Hiroshi, Shigetomi Hiroshi, Imanaka Shogo	4. 巻 2
2. 論文標題 Nonhormonal therapy for endometriosis based on energy metabolism regulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Reproduction and Fertility	6. 最初と最後の頁 C42 ~ C57
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1530/RAF-21-0053	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 Kobayashi Hiroshi, Imanaka Shogo, Shigetomi Hiroshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Revisiting therapeutic strategies for ovarian cancer by focusing on redox homeostasis (Review)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 80
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2022.13200	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 Shigetomi Hiroshi, Imanaka Shogo, Kobayashi Hiroshi	4. 巻 43
2. 論文標題 Effects of iron-related compounds and bilirubin on redox homeostasis in endometriosis and its malignant transformations	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation	6. 最初と最後の頁 187 ~ 192
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1515/hmbci-2021-0065	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 Imanaka Shogo, Shigetomi Hiroshi, Kawahara Naoki, Kobayashi Hiroshi	4. 巻 20
2. 論文標題 Clinicopathological characteristics and imaging findings to identify adenomyosis related symptoms	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Reproductive Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 435 ~ 443
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/rmb2.12409	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 Imanaka Shogo, Shigetomi Hiroshi, Kobayashi Hiroshi	4. 巻 29
2. 論文標題 Reprogramming of glucose metabolism of cumulus cells and oocytes and its therapeutic significance	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Reproductive Sciences	6. 最初と最後の頁 653 ~ 667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s43032-021-00505-6	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 -

〔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 新納恵美子、松原 翔、吉元千陽、小林 浩
2. 発表標題 卵巣子宮内膜症癌化の早期発見を目指した超音波機器の開発
3. 学会等名 第41回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会
4. 発表年 2020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	吉元 千陽 (Yoshimoto Chiharu) (00526725)	奈良県立医科大学・医学部・研究員 (24601)	

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	小林 浩 (Kobayashi Hiroshi) (40178330)	奈良県立医科大学・医学部・研究員 (24601)	
研究分担者	松原 翔 (Matsubara Sho) (20825236)	奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員 (24601)	

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