

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21791391

研究課題名(和文)

交差緩和率イメージングECRIと質量解析に関する研究

研究課題名(英文)

Quantitative analysis of equivalent crossrelaxation rate imaging

研究代表者

筑紫 聡(TSUKUSHI SATOSHI)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：90378109

研究成果の概要(和文)：

Equivalent crossrelaxation rate imaging(ECRI)では腫瘍組織と周囲の組織(骨/脂肪/筋肉)とで有意に異なる値を示した。ECRIでは自由水プロトンの影響を受けないため、皮下や筋肉内への腫瘍性の浸潤の有無が明瞭に描出されるため、軟部肉腫に対しての切除縁の設定を術前に把握することが容易となる。

乳癌において ECR-19 は線維化を反映して高い値を呈することが報告され、本研究でも DFSP やデスマイドなどの線維性腫瘍は ECR-19 が他の腫瘍よりも有意に高い値を呈した。この研究では軟部肉腫の ECR が様々な腫瘍特性を示していることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：

In this study, a clear contrast was demonstrated between soft tissue tumors and adjacent muscle, fat, and bone, because the ECR of these tissues differ significantly. Since with ECRI free water protons exert no influence, the presence of tumor infiltration into the surrounding muscle and other subcutaneous tissues is clearly delineated, thereby greatly facilitating the setting of the resection line of soft tissue sarcomas preoperatively.

In breast cancer ECR-19 has been reported to show high values reflecting the degree of fibrosis, and in this study as well fibrous lesions such as DFSP and desmoids exhibited significantly higher ECR-19 values than did other tumors. This study suggested the possibility that ECR of soft tissue sarcomas may reveal various tumor characteristics.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2009年度 | 1,600,000 | 480,000 | 2,080,000 |
| 2010年度 | 1,500,000 | 450,000 | 1,950,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,100,000 | 930,000 | 4,030,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・整形外科学

キーワード：Cross-relaxation Rate imaging、MRI、骨軟部腫瘍、画像診断、プロテオーム解析

1. 研究開始当初の背景

21世紀の imaging においては生物学的な

情報をいかに可視化できるかが望まれている。PET や拡散強調像の研究が目覚まし

い進歩を遂げているも、画像解像度の問題から十分な臨床応用には至っていない。磁化移動効果を応用した Equivalent Cross-relaxation Rate Imaging (ECRI)は生体高分子を定量的に評価した画像手法であり、3Tesla MRIでの導入が決定しており画像解像度の向上により臨床応用が十分期待できる。

2. 研究の目的

(1)腫瘍の質量分析

ECRの値は腫瘍の細胞密度や増殖能などの悪性度に相関しており、その有用性は示された。しかしその一方で線維性腫瘍や滑膜肉腫等は有意に高い値を示し、悪性腫瘍の中でも組織型によりばらつきが認められた。このことは腫瘍組織のECRの値が悪性度以外の様々な高分子蛋白の影響を受けていることが示唆される。ECRは高分子蛋白を定量化した値であり、腫瘍組織の高分子蛋白の質量分析することでその妥当性を評価する。

(2)ECRIの画像解像度のさらなる向上と症例数の蓄積

現在の1.5 TeslaのECRIでも十分臨床応用可能である。しかし骨や神経血管束への微小な浸潤は画像解像度の限界から診断が困難であると判断した症例も存在し、さらなる解像度の向上と症例の蓄積が今後の臨床での有用性にとって不可欠であることが示された。

3. 研究の方法

(1) Equivalent Cross-relaxation Rateの計測

- ①最小関心領域を使用し腫瘍実質部分の測定
- ②全体のtracingを行い腫瘍全体の平均値の測定
- ③腫瘍実質および周囲を測定しECRIのmapping

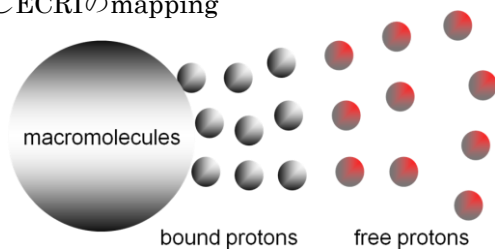
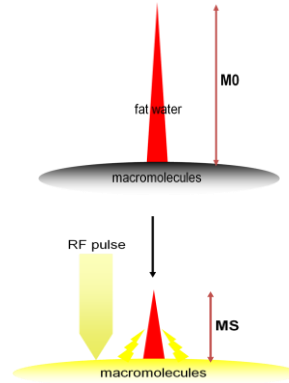


図1 MRIにおいて腫瘍組織の重要な情報である高分子蛋白はほとんど情報を得られていない。下記の式により高分子蛋白を定量的に評価した値が得られる。



$$\text{ECR (Equivalent cross-relaxation rate)} = 100 \times (M0 / MS - 1)$$

(2)手術標本の病理学的評価

手術で摘出された全症例に関して最大断面の切り出し標本を作製、腫瘍実質のみでなく周囲のmarginへの浸潤性を当院病理部と評価しECRIとの対比を詳細に検討する。

(3)腫瘍組織の増殖能の定量的評価

(4)腫瘍組織のプロテオーム解析

4. 研究成果

(1)腫瘍組織のECR-7(%)は骨や脂肪と比較して有意に高い値を呈し(p<0.001)、筋肉より有意に低い値を呈した(p<0.001)。このことにより従来のMR画像と異なり、ECRIは明瞭なcontrastを得ることが可能となった。

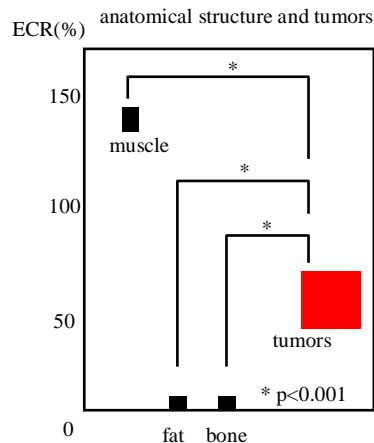


図2 腫瘍と正常組織のECR

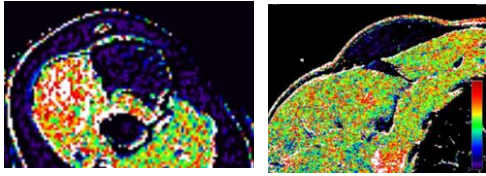


図3 上腕筋肉内脂肪腫と肩線維脂肪腫の症例。通常のMRIでは鑑別に困難する所見であるが、ECRIでは皮下の脂肪腫と同様の所見を呈する。

(2)ECRIにおける腫瘍の輪郭と組織学的輪郭とを比較した結果、85%において一致を示した。とりわけ皮下や筋肉内の浸潤を明瞭に描出し、術前の浸潤性の把握に有用であった。3TのECRIにおいてはより画像が鮮明となり、術前計画の有用性は改善している。現在腫瘍の組織型ごとの研究を開始した。

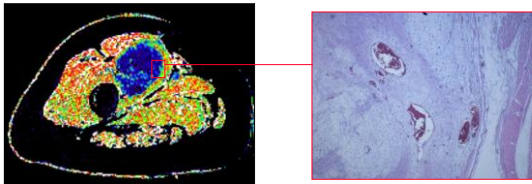
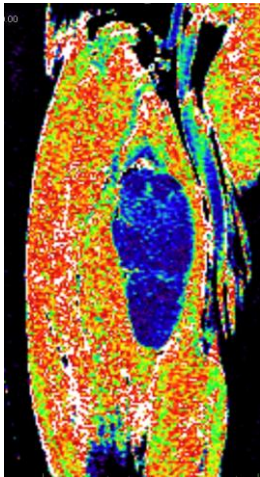


図4 大腿脂肪肉腫症例（通常のMRIと異なり高分子蛋白からなる筋肉は高信号となり、腫瘍組織と明瞭な対照が得られる）組織学的評価と一致した。

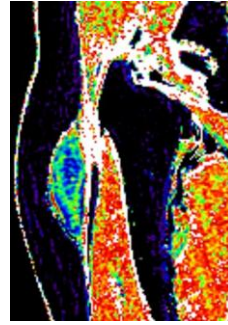


図5 大腿expanding hematoma（血腫は蛋白質成分が含まれ、ECR値は肉腫との鑑別は困難であった。周囲の浸潤性によって評価可能。

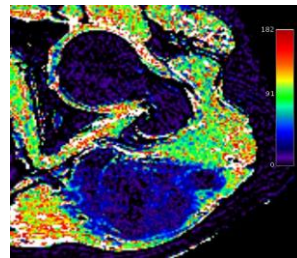


図6 臀部atypical myxoma（粘液性腫瘍はその組織型によりECRは異なる値を示し、鑑別可能である。

(3) 腫瘍組織のプロテオーム解析

蛋白質解析については解析を進めている段階である。十分な検体量が不足しており、ECRとの対比および有用性の検討の結果を出すまでに至っていない。今後さらなる研究の継続が必要となる。

(4) 軟部肉腫の組織学的浸潤の検討

ECRIの臨床的な有用性を示す目的で、組織学的な浸潤の検討を行った。

① T1 軟部肉腫における組織学的検討

5cm以下の軟部肉腫においても88%が浸潤生発育を呈していた。不適切切除症例の51%が追加広範切除において残存腫瘍が認められた。

② 浅在性軟部肉腫における組織学的浸潤性の検討

浅在性軟部肉腫の32%が深層の筋膜への浸潤を認めた。筋膜浸潤を呈する症例は有意に生存率および局所制御率に影響を与えた。

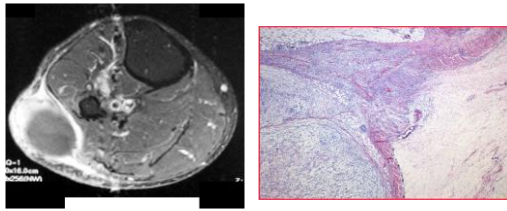


図7 下腿 MFH 症例 (筋膜への浸潤所見を認める)。

③ 高悪性度軟部肉腫における組織学的浸潤性の予後に与える影響

高悪性度軟部肉腫において骨・脈管・筋膜への浸潤を認めた場合、5年累積生存率および無病生存率が有意に低い値を示した。

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6件)

- ① Tsukushi S, Nishida Y, Wasa J, Urakawa H, Ishiguro N. Clinicopathological assessment of T1 soft tissue sarcomas. Arch Orthop Trauma Surg. 2011 in press. 査読有
- ② Tsukushi S, Nishida Y, Yamada Y, Yoshida M, Ishiguro N. CT-guided needle biopsy for musculoskeletal lesions. Arch Orthop Trauma Surg. 2010 ;130(5):699-703. 査読有
- ③ 筑紫聡, 西田佳弘, 紫藤洋二, 和佐潤志, 石黒直樹 5cm以下の軟部肉腫の治療成績 整形外科 61巻7号 Page620-623、2010 査読無
- ④ Tsukushi S, Nishida Y, Sugiura H, Nakashima H, Ishiguro N. Soft tissue sarcomas of the chest wall. J Thorac Oncol. 2009 ;4(7):834-7. 査読有
- ⑤ Tsukushi S, Nishida Y, Yamada Y, Hosono K, Ishiguro N. Vascularized clavicular rotation graft for revised shoulder arthrodesis after tumor resection of the proximal humerus: a case report. J Shoulder Elbow Surg. 2009 ;18(3):e13-6. 査読有

- ⑥ 筑紫聡 【新しい臨床検査】 腫瘍マーカー 骨転移マーカーの臨床意義 診断と治療 97巻9号 Page1967-1969 2009 査読無

[学会発表] (計9件)

- ① 浅在性軟部肉腫の予後因子の解析 第43回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 2010.7.15 東京都
- ② 骨・軟部腫瘍切除後の胸壁欠損に対する再建 第43回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 2010.7.15 東京都
- ③ 骨・軟部腫瘍切除後の胸壁欠損に対する再建 第83回日本整形外科学会 学術集会総会 2010.5.29 東京都
- ④ 浅在性軟部肉腫の予後因子の解析 第114回 中部日本整形外科災害外科学会 2010.4.10 愛知県
- ⑤ CT-guided needle biopsy for musculoskeletal lesions. Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting 2010.2.24-27 Cebu (Philippines)
- ⑥ 広範囲骨性再建と肘屈曲機能再建を要した上腕骨近位骨肉腫の1例 第113回 中部日本整形外科災害外科学会 2009.10.2 兵庫県
- ⑦ T1(5cm以下)軟部肉腫の治療成績 第42回日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会 2009.7.16-17 神奈川
- ⑧ 骨・軟部腫瘍領域におけるCTガイド下針生検 第82回日本整形外科学会 学術集会総会 2009.5.14 福岡県
- ⑨ 骨・軟部腫瘍領域におけるCTガイド下針生検 第112回 中部日本整形外科災害外科学会 2009.4.9 京都府

6. 研究組織

(1) 研究代表者

筑紫 聡 (TSUKUSHI SATOSHI)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：90378109

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし