

平成 21 年 4 月 30 日現在

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2008

課題番号：19591409

研究課題名（和文）MRI を用いた腫瘍細胞密度を可視化する分子画像の開発と癌治療への応用

研究課題名（英文）Development of a molecular imaging to visualize the cellular density using by MRI, and application to cancer therapy.

研究代表者

松島 秀 (MATSUSHIMA SHIGERU)

岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：70444297

研究成果の概要：本研究の目的は、臨床用の磁気共鳴装置を用いて、生体内組織の細胞密度を可視化する分子画像の開発と癌治療への応用である。生体内組織の磁化移動効果を応用した交差緩和率画像を開発し、乳癌腋窩リンパ節転移の評価を行った結果、交差緩和率画像は生体内組織の細胞密度を可視化する分子画像であることが明らかになった。さらに、乳癌術前化学療法の早期治療効果判定を実施した結果、交差緩和率画像は術前化学療法に伴う乳癌組織の細胞密度の減少を検出することにより、形態的な縮小が起こる前段階で早期治療効果判定を行うことが可能であった。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
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・放射線科学

キーワード：分子画像,細胞密度,MRI,磁化移動効果,癌,早期診断,早期治療効果判定,オミックス

## 1. 研究開始当初の背景

癌治療において、患者個々の病態に応じたテーラーメイド治療への期待が高まっている。的確なテーラーメイド治療を実施するためには網羅的分子情報（オミックス）が必要である。オミックスに必要とされる画像情報は従来の形態情報ではなく、病態に応じた細胞画像情報を反映する分子画像情報である。このような分子画像情報を得るためには PET や MRI が有用である。このような背景のもと、臨床 MRI を用いた細胞密度を可視化する分子

画像の開発と癌治療への応用を試みた。

## 2. 研究の目的

(1) 臨床用 MRI を使用し、磁化移動効果を利用した equivalent cross-relaxation rate (ECR) という MR 画像法 (ECR 法) を用いて、テーラーメイド治療に有用な腫瘍細胞密度を可視化する分子画像を開発する。  
 (2) 開発した分子画像により、乳癌術前化学療法の早期治療効果判定を実施し、開発した分子画像のオミックスおよびテーラーメ

イド治療への有用性を評価する。

### 3. 研究の方法

#### (1) 腫瘍細胞密度を可視化する分子画像の開発。

生体内の水分子の磁化移動効果を利用することにより、生体組織の分子構造の変化を検出することが可能である。磁化移動を誘起するために使用するラジオ波の照射周波数を水の共鳴周波数の近くに設定することにより、細胞成分を検出することが可能である。我々はこのような特性をもつ磁化移動効果を利用して ECR 法を開発した。ECR の定義式を①式に示す。但し、 $M_s$ 、 $M_o$  は磁化移動を誘起するために使用するラジオ波の有無による同一計測部位における信号強度である ECR 値 (%) =  $100 \times (M_o / M_s - 1) \dots$ ① ECR 値は交差緩和率と等価であり、定量的なパラメータである。ECR 画像 (ECRI) は①式に従い画像の各ピクセルで ECR 値を算出し画像化した。すなわち、ECRI の信号強度は ECR 値であり、交差緩和率が大きい場合に高信号 (ECR 値が高い) を呈し、交差緩和率が小さい場合に低信号 (ECR 値が低い) を呈する。

開発した ECR 法により、① ECR と細胞密度との相関および②乳癌患者の腋窩リンパ節転移の評価を検討した。対象はセンチネルリンパ節生検を施行予定の乳がん患者 50 名 (平均年齢 56.4 歳, 33 歳~76 歳), 170 個の腋窩リンパ節 (平均長径 11.3mm, 5mm~48mm) である。センチネルリンパ節生検施行前に MRI 検査を実施し、ECR の診断能を検討した。また、リンパ廓清により摘出されたリンパ節 40 個について細胞密度と ECR の相関性を検討した。

#### (2) 開発した分子画像のオミックスおよびテーラーメイド治療への有用性の評価。

開発した ECR 法により、乳癌術前化学療法の早期治療効果判定における ECRI の有用性を明らかにする。対象は乳癌術前化学療法 (NAC : neoadjuvant chemotherapy) を実施した患者 10 名 (平均年齢 :47 歳, pCR (pathological complete response) 4 例, non-pCR 5 例) である。乳癌術前化学療法は DOC (docetaxel) を 4 回実施後, FEC (5-fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide) を 4 回実施した。ECR 法を術前化学療法前 (before NAC) ・化学療法中 (after DOC) ・化学療法終了後 (after NAC) に実施し、ECRI を用いた治療効果判定を行った。乳癌組織の細胞密度は化学療法前の生検および手術時の病理組織像を用いて計測した。本目的を達成するために、① ECR 値と乳癌組織の細胞密度との相関、②乳癌組織の ECR 値と組織学的な治療効果判定との相関を検討した。

## 4. 研究成果

### (1) 腫瘍細胞密度を可視化する分子画像の開発。

#### ① ECR と細胞密度との相関。

図 1 に腋窩リンパ節の ECRI と対応部位の病理画像を示した。転移を認めない部位では、ECRI は赤色 (高 ECR 値) を呈し、病理画像は細胞密度が高い。一方、転移部位の ECRI は黄緑色 (低 ECR 値) を呈し、病理画像は細胞密度が低下している。

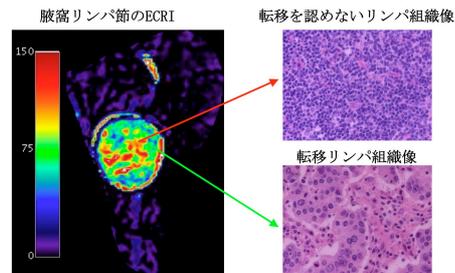


図1 腋窩リンパ節におけるECRI

図 2 に腋窩リンパ節における ECR 値と細胞密度の関係を示した。ECR 値と細胞密度は正常なリンパ節で高値を示し、転移リンパ節で低値を示した。転移に伴う細胞密度の低下および上皮細胞の増加に伴い ECR 値は低下し、ECR と細胞密度は高い相関を示した ( $r^2 = 0.95$ ,  $p < 0.001$ )。すなわち、ECRI は細胞密度を可視化する分子画像である。

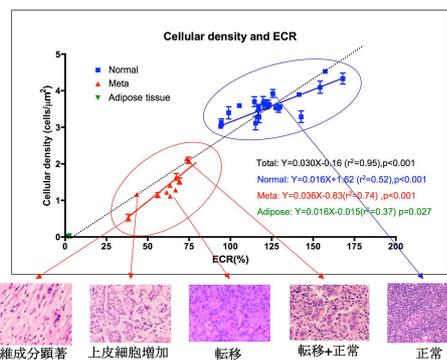


図2 腋窩リンパ節におけるECRと細胞密度

#### ②乳癌患者の腋窩リンパ節転移の評価。

ECR 法による腋窩リンパ節転移の評価を実施するためには ECR の閾値を決定する必要がある。ECR の閾値を決定するために ROC (receiver-operating characteristic) 解析を用い ECR の閾値を 80% とした。ECR の閾値を 80% としたときの診断能は、感度 = 97.4%, 特異度 = 100%, 有効度 = 0.99, 有病率

=0.22, 陽性的中率= 100%, 陰性的中率= 97.3%であった。すなわち, ECRI は腋窩リンパ節転移を評価するために有用な画像であった。さらに, ECRI は細胞密度あるいは間質の変化を検出することが可能であり, 形態的变化が起きる前段階での生体情報を画像化できる可能性を示唆した。

(2) 開発した分子画像のオミックスおよびテーラーメイド治療への有用性の評価。

①ECR 値と乳癌組織の細胞密度との相関。

図3に ECR 値と乳癌組織の細胞密度との相関を示した。術前化学療法後の ECR 値と細胞密度は, 化学療法前と比較していずれも小さくなった。また, ECR 値と細胞密度は高い相関を示した( $r^2=0.47, p=0.0003$ )。

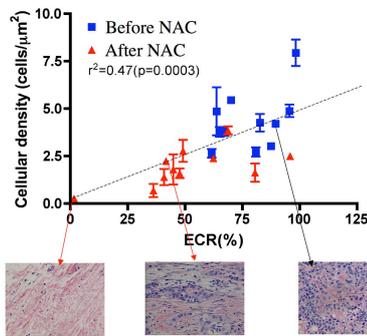


図3. 乳癌組織における細胞密度とECR値の相関

②乳癌組織の ECR 値と組織学的な治療効果判定との相関。

図4に術前化学療法に伴う MR 画像の変化を示した。DOC 終了時において通常の造影 MRI では腫瘍の残存を認めるが, ECRI では殆ど腫瘍は認められず, ECR 値も 1.3%と低値を示している。造影 MRI は血流状態を反映しているが, ECRI は細胞密度を反映するためにこのような違いが観測されたと考えられる。この症例は最終的に pCR となった症例であり, ECRI は造影 MRI よりも早期治療効果判定が可能であることが示唆された。

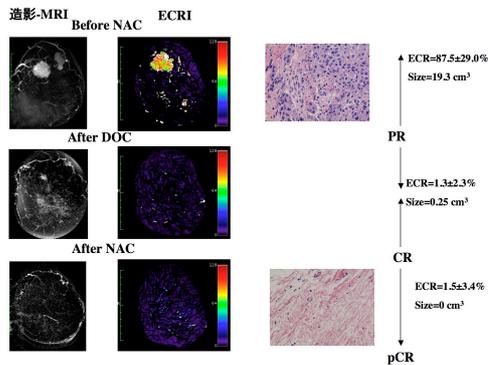


図4. 術前化学療法に伴うMR画像の変化

図5に術前化学療法による ECR 値の変化を示した。化学療法後の ECR は化学療法前と比較して有意に低値を示した(図5(a),  $p<0.01$ )。症例を pCR 症例と non-pCR 症例の2群に分類し, ECR 値を比較すると, 化学療法前では両群に有意差は認められないが(図5(b),  $p>0.05$ ), DOC 終了後と化学療法終了時では pCR 症例が有意に低 ECR 値を示した(図5(c)(d),  $p<0.01$ )。また, ROC 解析により ECR 値の閾値を求めると, DOC 終了時および化学療法終了時に pCR となる症例を予測することが可能であった。すなわち, ECRI は術前化学療法に伴う乳癌組織の細胞密度の減少を検出することにより, 形態的な縮小が起こる前段階で早期治療効果判定を行うことが可能であると考えられた。

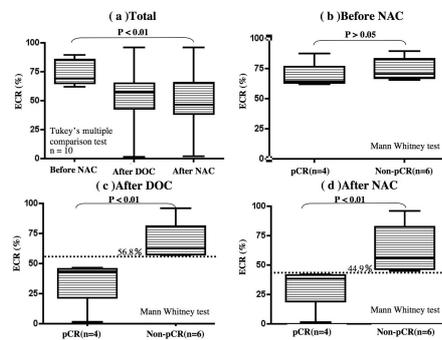


図5. 術前化学療法による ECR 値の変化

(3)まとめ

臨床 MRI を用いた細胞密度を可視化する分子画像として ECRI を開発した。ECRI は癌の臨床例において細胞密度を可視化する分子画像であることが明らかになった。ECRI を癌治療に応用することにより, 癌の形態的な縮小が起こる前段階で早期治療効果判定が可能であることが示唆された。すなわち, ECRI はオミックスに必要とされる病態に応じた細胞画像情報を反映する分子画像情報であると考えられた。

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4件)

① Shigeru Mastsumiya, Hideyuki Nishiofuku, Hiroji Iwata, Seichi Era, Yoshitaka Inaba, Yasutomi Kinosada. Equivalent cross-relaxation rate imaging of axillary lymph nodes in breast cancer. J. Magn Reson Imaging. 27:1278-1283. 2008. 査読あり。

② 松島秀, 紀ノ定保臣. 交差緩和率イメー

ジングによるがん診断, 映像情報 Medical. 第 40 巻 第 5 号 : 480-484, 2008 年. 査読なし。

③松島秀, 紀ノ定保臣. 分子イメージングの最新動向 (MR を中心に), インナービジョン. 第 23 巻 第 3 号 : 38-39, 2008 年. 査読なし。

④松島秀, 紀ノ定保臣. 分子イメージングの最新動向 (MR を中心に), インナービジョン. 第 22 巻 第 3 号 : 30-31, 2007 年. 査読なし。

[学会発表] (計 4 件)

① 松島 秀, Equivalent cross-relaxation rate による乳癌化学療法の治療効果判定, 第 36 回日本磁気共鳴医学会, 2008. 9. 13, 旭川市民文化会館。

② Shigeru MATSUSHIMA, Cellular imaging of axillary lymph node by equivalent cross-relaxation rate, Radiological Society of North America 93rd Scientific Assembly and Annual Meeting, 2007. 11. 29, McComick Place, Chicago, USA.

③ 松島 秀, Equivalent cross-relaxation rate imaging を用いた cellular axillary node imaging, 第 66 回日本医学放射線学会学術集会, 2007. 4. 13, パシフィコ横浜。

④ 松島 秀, Cellular imaging of axillary lymph node by ECR, 第 2 回日本分子イメージング学会総会, 2007. 6. 28, フェニックスプラザ, 福井。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松島 秀 (MATSUSHIMA SHIGERU)

岐阜大学・大学院医学系研究科・非常勤講師  
研究者番号 : 70444297

### (2) 研究分担者

### (3) 連携研究者

紀ノ定 保臣 (KINOSADA YASUTOMI)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号 : 50161526

恵良 聖一 (ERA SEIICHI)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号 : 30152002