

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 30 日現在

機関番号：83901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22591363

研究課題名（和文）MR を用いた細胞密度画像によるがん化学療法の早期治療効果判定

研究課題名（英文）MR-cellular density imaging for evaluation of early response to chemotherapy.

研究代表者

松島 秀 (MATSUSHIMA SHIGERU)

愛知県がんセンター（研究所）・遺伝子医療研究部・研究員

研究者番号：70444297

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、臨床用 MRI を用いた細胞密度を可視化する分子画像によるがん化学療法の早期治療効果判定である。3 テスラ MRI において、細胞密度を可視化する分子画像システムとして、肝細胞特異性造影剤(Gd-EOB-DTPA)の造影効果を定量評価し得る contrast enhance ratio in hepatocellular (CERH) imaging, Uptake CERH imaging と磁化移動効果を応用した交差緩和率イメージングである Equivalent cross-relaxation rate (ECR) imaging を開発した。Uptake CERH imaging は肝機能を画像化することが可能であり、ECR imaging は治療効果を予測し得る可能性がある。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to evaluate an early prediction of response to chemotherapy by MR-cellular density imaging. We developed " contrast enhance ratio in hepatocellular (CERH) imaging, Uptake CERH imaging " and " Equivalent cross-relaxation rate (ECR) imaging " as MR-cellular density imaging. Uptake CERH images can visualize heterogeneous and partial uptake liver function. ECR images can be applied early prediction of response to chemotherapy according to decrease of cellular density.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011 年度	800,000	240,000	1,040,000
2012 年度	800,000	240,000	1,040,000
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：癌，早期治療効果判定，分子画像，細胞密度画像，機能画像，磁気共鳴，磁化移動効果

## 1. 研究開始当初の背景

がん化学療法における組織病理学的な変化は、形態変化が起こる前段階で細胞成分の

減少および線維成分の増加として観察され、このような組織病理学的な変化が顕著な乳癌は化学療法の治療効果が高いことが報告

されている。すなわち、細胞成分の減少および線維成分の増加を評価することにより早期治療効果判定が可能であると推察される。細胞密度を可視化する分子画像システムを開発し、臨床応用することにより、がん化学療法における早期治療効果判定を実現することは、テーラーメイド治療を推進し得ると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、臨床用 MRI を用いた細胞密度を可視化する分子画像によるがん化学療法の早期治療効果判定を実現することである。

## 3. 研究の方法

3 テスラ MRI において、細胞密度を可視化する分子画像システムとして、肝細胞特異性造影剤(Gd-EOB-DTPA)の造影効果を定量評価し得る contrast enhance ratio in hepatocellular (CERH) imaging, Uptake CERH imaging と磁化移動効果を応用した交差緩和率イメージングである Equivalent cross-relaxation rate (ECR) imaging を開発した。

CERHは肝細胞相画像（造影20分後）と造影前の画像を用い、①式のように定義した。本研究では細胞外マトリクスの造影効果(CEREM)を肝細胞相画像における脾臓の造影率と仮定し、②式により算出した。Uptake CERHはCERHからCEREMを差分し、③式のように定義し、Uptake CERHを算出・画像化(Uptake CERH imaging)した。

$$\text{CERH} = 100 \times (\text{M}_H / \text{M}_P - 1) \dots\dots ①$$

$$\text{CEREM} = 100 \times (\text{M}_H (\text{spleen}) / \text{M}_P (\text{spleen}) - 1) \dots\dots ②$$

$$\text{Uptake CERH} = \text{CERH} - \text{CEREM} \dots\dots ③$$

(但し、 $\text{M}_P$ は造影前、 $\text{M}_H$ は肝細胞相画像における同一部位の信号強度、 $\text{M}_P (\text{spleen})$ は造影前、 $\text{M}_H (\text{spleen})$ は肝細胞相画像の脾臓の信号強度である)。

ECR は④式のように定義し、ECR 値を算出・画像化(ECR imaging)した。

$$\text{ECR 値}(\%) = 100 \times (\text{M}_o / \text{M}_s - 1) \dots\dots ④$$

但し、 $\text{M}_s$ 、 $\text{M}_o$  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

対象は転移性肝癌および肝細胞癌である。

### (1) Uptake CERH と肝機能

背景肝の Uptake CERH 値と肝機能を示す血液・生化学検査との相関を検討した。

(2) 背景肝の Uptake CERH 値と細胞密度の相関を検討した。

(3) 化学療法開始前、化学療法開始から 2 週後、4 週後、8 週後、16 週後に化学療法に伴う背景肝の Uptake CERH 値の変化を検討した。

(4) 化学療法開始前、化学療法開始から 2 週後、4 週後、8 週後、16 週後に化学療法に伴う治療効果と腫瘍の ECR 値の変化を検討した。

(5) 治療効果を予測し得るパラメータとして、ECR 値の有用性を検討した。

## 4. 研究成果

### (1) Uptake CERH 値と肝機能。

Uptake CERH 値は肝機能を示す血液・生化学データ (アルブミン、ビリルビン、プロトロビン、血小板、ICG-15) と相関し、肝機能画像として有用であることを明らかにした。また、Uptake CERH 値は肝障害の程度により異なった値を示し、肝炎( $78.8 \pm 24.1\%$ )や肝硬変( $21.1 \pm 20.1\%$ )では正常肝( $117.9 \pm 26.8\%$ )よりも有意に低値を示した (図 1)。

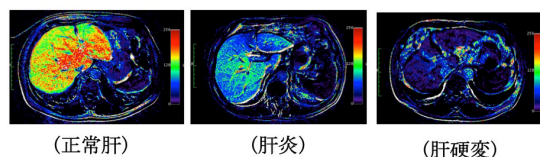


図1 背景肝とUptake CERH imaging

(2) 背景肝の Uptake CERH 値と細胞密度の相関。

切除標本における細胞密度を計測し、同部位の Uptake CERH 値との相関性を検討した。Uptake CERH 値は肝細胞密度と相関した (図 2)。

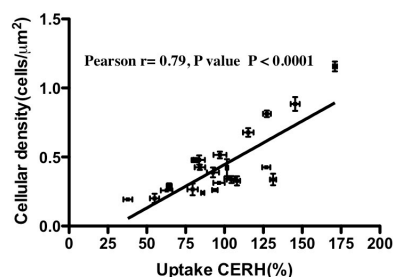


図2 背景肝における細胞密度とUptake CERH

(3) 化学療法に伴う背景肝の Uptake CERH 値の変化。

化学療法に伴い、背景肝の Uptake CERH 値は化学療法開始から 2 週後あるいは 4 週後に低下し、その後回復する傾向が見られたが、計測毎の有意な変化は見られなかった。

(4) 化学療法に伴う治療効果と腫瘍の ECR 値の変化。

化学療法により、腫瘍の縮小が見られた症例では、ECR 値が低下した。ECR 値の低下は腫瘍の細胞密度の低下、線維化、壊死

等を反映したと推察された。ECR 値を用いることにより、本手法は腫瘍の形態的な縮小のみならず、構造的な変化から化学療法の治療効果判定が可能であることを示唆した。しかし、本研究では、形態的な変化に先立った構造的な変化を捉えることは出来なかった。この結果を明らかにするためには、検査時期の検討等の研究デザインの変更が必要である。

(5) 治療効果を予測し得るパラメータとしての ECR 値の有用性。

化学療法により、顕著な縮小効果が見られなかった症例では、顕著な縮小効果を示す症例(ECR 値=43.6%)と比較して、化学療法前の ECR 値が有意に低値を示した(ECR 値=28.0%)。この結果は、ECR 値は化学療法による治療効果を予測し得るパラメータとして有用である可能性を示唆した。

#### 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 5 件)

①H. Shimizu, S. Matsushima, Y. Kinoshida, H. Miyamura, T. Kubota, H. Osaki, M. Nakayama, M. Yoshimoto, T. Kodaira. Evaluation of parotid gland function using equivalent cross-relaxation rate imaging applied magnetization transfer effect. Journal of Radiation Research.2012; 53:138-144. 査読あり。

②H. Nishiofuku, S. Matsushima, O. Taguchi, Y. Inaba, H. Yamaura, Y. Sato, T. Tanaka and K. Kichikawa. Cellular Imaging Using Equivalent Cross-Relaxation Rate Technique in Rabbit VX-2 Tumor Model. Cancer Informatics 2011;10 227-232. 査読あり。

③S. Era, M. Sogami, N. Uyesaka, M. Murakami, S. Matsushima and Y. Kinoshida. Comparative intermolecular cross-relaxation studies of human hemoglobin in red blood cells and bovine serum albumin in solution. NMR Biomed.2011; 24 : 483-491. 査読あり。

④ K. Nakamura, M. Sogami, S. Era, S. Matsushima, Y. Kinoshida. Comparative <sup>1</sup>H NMR studies of saturation transfer in copolymer gels and mouse lenses. NMR Biomed.2010; 23(6): 584-591. 査読あり。

⑤H. Nishiofuku, S. Matsushima, Y. Inaba, H. Yamaura, Y. Sato, Y. Morishima, K. Kichikawa. Cell-Weighted Imaging for Malignant Lymphoma Using Equivalent Cross-Relaxation Rate Imaging – Initial Experience. Korean Journal of Radiology 2010; 11(3):327-332. 査読あり。

〔学会発表〕(計 13 件)

① S. Matsushima, Y. Sato, H. Yamaura, M. Kato, D. Inoue, Y. Kinoshida, S. Era, K. Takahashi, Y. Inaba; Evaluated the correlation of uptake contrast enhanced ratio in hepato-biliary phase imaging to existing liver function tests. 2013 European Congress of Radiology. Austria Center, Vienna, Austria, March 7-11, 2013.

② S. Matsushima, Y. Sato, H. Yamaura, M. Kato, D Inoue Y. Kinoshida, S. Era, T.Kurinobu, Kazuya Takahashi, Y Inaba . Correlation of hepatocellular density and contrast enhance ratio in hepatocellular of the surrounding non-cancerous background liver tissue. Radiological Society of North America 98nd Scientific Assembly and Annual Meeting.McCormick Place, Chicago, USA, November 27. 2012.

③ 松島秀, 佐藤洋造, 山浦秀和, 紀ノ定保臣, 恵良聖一, 高橋和也, 稲葉吉隆。細胞外マトリクスの造影効果を考慮した Gd-EOB-DTPA の肝細胞相造影率画像。第 40 回日本磁気共鳴医学会大会, 国立京都国際会館。2012.9.6

④ S.Era, M. Sogami, S. Matsushima and Y. Kinoshida. Intermolecular cross-relaxation rate(CR) and equivalent CR in protein gel. International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems. Lyon Convention Center, France, August, 19 – 24, 2012.

⑤ S. Matsushima, Y. Sato, H. Yamaura, M. Kato, D. Inoue, Y. Kinoshida, S. Era, K. Takahashi, Y. Inaba; Correlation of hepatocellular density and the contrast enhance ratio in hepatocellular imaging. 2012 European Congress of Radiology. Austria Center, Vienna, Austria, March 1-5, 2012.

⑥ S. Matsushima, Y. Sato, H. Yamaura, M. Kato, Y. Kinoshida, S. Era, H. Shimizu, Y Inaba . Evaluation of future remnant liver function by the contrast enhanced ratio in Hepatocellular imaging. Radiological Society of North America 97nd Scientific Assembly and Annual Meeting.McCormick Place, Chicago, USA, November 27 – December 2 2011.

⑦ 松島秀, 佐藤洋造, 山浦秀和, 加藤弥菜, 井上大作, 紀ノ定保臣, 恵良聖一, 高橋和也, 稲葉吉隆。Gd-EOB-DTPA を用いた残肝機能の術前評価。第 39 回日本磁気共鳴医学会大会, リーガロイヤルホテル小倉, 2011.09.30.

⑧ S. Matsushima, Y. Sato, H. Yamaura, M. Kato, T. Kanamoto, Y. Kinoshida, S. Era, H. Koyanagi, Y. Inaba; Preoperative evaluation of future remnant liver function by the contrast enhance ratio in hepatocellular image. 2011 European Congress of Radiology. Austria Center, Vienna,

Austria, March 3-7, 2011.

⑨ S. Matsushima, Y. Sato, H. Yamaura, Y. Kinoshita, S. Era, Y Inaba . The correlation between liver function and contrast enhanced ratio in the hepatocellular image. Radiological Society of North America 96nd Scientific Assembly and Annual Meeting.McCormick Place, Chicago, USA, November 29.

⑩ H. Shimizu, S. Matsushima, Y. Kinoshita, H. Miyamura, T. Kodaira. New imaging tool for the post-radiated parotid gland function. ASTRO'S 52nd Annual Meeting, San Diego Convention Center, San Diego, October 31 - November 4, 2010.

⑪ S.Era, M. Sogami, K. Nakamura, S. Matsushima, Y. Kinoshita. Comparative <sup>1</sup>H NMR studied of saturation transfer in copolymer gels and mouse lenses. International Conference on Magnetic Resonance in Biological Systems.Cairns Queensland, Australia. August, 22 - 27, 2010.

⑫ 松島秀, 佐藤洋造, 山浦秀和, 恵良聖一, 紀ノ定保臣, 稲葉吉隆. Gd-EOB-DTPA を用いた肝機能画像。第 38 回日本磁気共鳴医学会大会, つくば国際会議場, 2010.10.2.

⑬ S. Era, S. Matsushima, M. Sogami and Y. Kinoshita. In vitro and in vivo characterization of polymer-water interaction studied by an off-resonance MRI- synthetic copolymer gels and breast carcinoma. World Wide Magnetic Resonance Florence 2010. Florence, Italy, July 4-9, 2010

[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

松島 秀 (MATSUSHIMA SHIGERU)  
愛知県がんセンター (研究所) ・ 遺伝子医療  
研究部 ・ 研究員  
研究者番号 : 70444297

(2) 研究分担者  
( )

研究者番号 :

(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