

令和 2 年 5 月 15 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10409

研究課題名（和文）新たなMR-based pHイメージングの開発とoncologyへの臨床応用

研究課題名（英文）Development of new MR-based pH imaging and its clinical application to oncology

研究代表者

西江 昭弘（Nishie, Akihiro）

九州大学・医学研究院・准教授

研究者番号：20457427

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：膵管内乳頭粘液性腫瘍の嚢胞内容液のT2値は、形態学的な悪性度を基準とした場合、悪性化するに従って増加した。また、組織学的な悪性度を基準とした場合も、intermediate grade dysplasiaのT2値はlow grade dysplasiaと比較して高い結果が得られた。膵管内乳頭粘液性腫瘍では嚢胞内容液のMR信号をもとに、特に初期の段階での悪性化を示唆できる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵管内乳頭粘液性腫瘍はMRIで経過観察されることの多い腫瘍である。これまで病変のサイズ、主膵管の拡張や充実成分の出現等をもとに悪性化を推測してきたが、初期の段階での悪性化を捉えることは困難であった。この研究から、経過観察中に嚢胞内容液のT2値が上昇した場合は、その後の経過観察を短くする、悪性化の可能性を疑って精査を行う等の対応を行うべきことが提唱され、診療方針の口上に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：The T2 value of cyst fluid in intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) of the pancreas was increased as the malignancy evaluated morphologically advanced. And when the standard of histological malignancy was used, the T2 value of cyst fluid in IPMN with intermediate grade dysplasia was higher than that in IPMN with low grade dysplasia. We can suggest the malignant formation of IPMN, especially at the early stage, based on magnetic resonance signal of cyst fluid.

研究分野：放射線診断学

キーワード：T1 T2 IPMN pH 肝細胞癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

pHは生体内の微小環境を表す重要な指標の一つである。個体全体のpHは採血で測定可能だが、現状では局所のpH評価は実現できていない。ただし、測定可能となれば新たな画像バイオマーカーとなり得る。一方、T1緩和を反映したT1 mapは新しい機能画像の一つである。数十ミリ秒程度の長く、低出力のRFパルスであるスピロックパルス(B1)を+y軸方向に倒した磁化に加えることで、x軸方向に沿った磁化の動きが“ロック”される。その“ロック”された状態の間に生じるスピン-格子緩和現象がT1緩和である。印加するSL pulseの照射時間(TSL: Time of spin lock)を変化させて、複数の画像を撮像し、ピクセル毎に信号強度(SI: signal intensity)の変化を次の計算式を用いてT1値を算出してmap化する。[Equation] $SI(TSL) = SI(0) \cdot \exp(-TSL/T1)$ 、ここでSI(TSL)は設定した任意のTSLのSI、SI(0)はTSL=0のときのSI(初期信号強度)である。SL pulseの照射により、得られるT1強調画像の信号強度は、TSLに対して指数関数的な減少を示す。我々は、肝機能障害に伴って肝臓のT1値が上昇することを報告した[Takayama Y, Nishie A, Asayama Y, et al. T1 Relaxation of the liver: A potential biomarker of liver function. J Magn Reson Imaging, 2015]。ただし、関節軟骨で論じられるプロテオグリカン等の高分子の多寡では説明が困難なため、pHを中心とした微小環境がT1値に影響を与えているのではないかと考えた。また、T1値はT2緩和の影響を受けていることが推測され、T2値を用いて値を補正することで、よりpHに感度の高いパラメータを設定できると考えている。

2. 研究の目的

pHは生体内の微小環境を表す重要な指標の一つであるが、測定可能となれば新たなバイオマーカーとなり得る。T1は近年開発された新しいMRコントラストであり、回転座標系でのスピン-格子緩和の時定数である。これまで関節軟骨に含まれるプロテオグリカン等の高分子の評価に使用されてきたが、pHイメージングとしてのポテンシャルも有すると考えられる。充実性腫瘍のpHは浸潤能と関連するため細胞悪性を反映すると考えられ、悪性腫瘍の治療効果とも密接な相関が示唆される。一方、嚢胞性腫瘍では内溶液のpHが疾患により異なることが知られており、その鑑別にpHを用いたアプローチが実現可能であることを示唆する。本研究の目的は、T1緩和を進展させ、充実性腫瘍における悪性度、治療効果および患者予後の推定、および嚢胞性腫瘍の鑑別を目指した新しい画像診断法を確立することである。

3. 研究の方法

腹部領域の撮影に最適なT1 mapとT2 mapの同時取得を可能とするMRシーケンスを開発した。

- (1) 肝細胞癌の悪性度診断：術前にアーチファクトのない画質良好なMRが撮像され、肝切除が施行された19例を対象とした。(a)細胞異型度、(b)微小門脈浸潤、(c)被膜、(d)サイズとT1値の関連を検討した。
- (2) 膵IPMNの悪性度診断：アーチファクトのない画質良好なMRおよびMRCPが撮像された60例を対象とした。嚢胞内容液のT1値、T2値が悪性度(形態学的悪性度、組織学的悪性度)の予測に役立つかを検討した。

4. 研究成果

- (1) 肝細胞癌の悪性度診断：中分化肝癌(n=15)の平均T1値は81.4 msec、低分化肝癌(n=4)の平均T1値は67.5 msecで、統計学的な有意差はなかった(p=0.53)。また、微小門脈浸潤あり(n=4)の平均T1値は72.3 msec、微小門脈浸潤なし(n=15)の平均T1値は80.1 msecで、こちらも有意差はなかった(p=0.72)。被膜あり(n=15)の平均T1値は81.7 msec、被膜なし(n=4)の平均T1値は66.4 msecで、有意差はなかった(p=0.22)。直線回帰分析を行なったが、肝細胞癌のT1値とサイズの間にも有意な相関は得られなかった(p=0.89)。今回の検討では症例数も限られており、今後も症例収集を継続する。
- (2) 膵IPMNの悪性度診断：T1値よりもT2値の方が悪性度の診断能に有用である結果が得られた。IPMNを形態学的悪性度に準じてhigh-risk stigmata(HRS)、worrisome features(WF)、others(OT)に分類したところ、T2値は悪性になるに従って高くなった(平均T2値:HRS, 423.4 msec; WF, 367.7 msec; OT, 307.5 msec, Spearman's rank correlation test, p=0.04)。また、組織が得られた症例21例に限定すると、intermediate grade dysplasia(n=7、平均T2値、406.9 msec)はlow grade dysplasia(n=14、平均T2値、294.0 msec)に比較してやはりT2値が高かった(Student's t-test, p=0.02)。T1値には有

意差は見られなかった。

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 Seiichiro Takao, Akihiro Nishie, Yoshiki Asayama, Yasuhiro Ushijima, Daisuke Kakihara, Tomohiro Nakayama, Yukihiisa Takayama, Koichiro Morita, Keisuke Ishimatsu, Hiroshi Honda
2. 発表標題 MR prediction of malignancy with T2 value of cyst fluid in intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas
3. 学会等名 第78回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2019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	浅山 良樹 (Asayama Yoshiki) (40380414)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	石神 康生 (Ishigami Kousei) (10403916)	九州大学・大学病院・講師 (17102)	
研究分担者	牛島 泰宏 (Yasuhiro Ushijima) (40432934)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	
研究分担者	藤田 展宏 (Fujita Nobuhiro) (30610612)	九州大学・大学病院・助教 (17102)	

6. 研究組織（つづき）

	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	森田 孝一郎 (Morita Koichiro) (20725858)	九州大学・大学病院・医員 (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	本田 浩 (Honda Hiroshi) (90145433)	九州大学・大学病院・教授 (17102)	