

令和 2 年 7 月 6 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10550

研究課題名(和文) 乳癌における腫瘍浸潤リンパ球と腫瘍内不均一性を評価する画像診断システムの開発

研究課題名(英文) Development of a diagnostic imaging system to evaluate tumor heterogeneity and tumor infiltrating lymphocytes

研究代表者

舛本 法生 (masumoto, norio)

広島大学・病院(医)・助教

研究者番号：40528014

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：乳癌において、DbPET画像のSUV値はTILsを予測できること、腫瘍内の増殖が強い部位と繊維化・壊死が強い部位では同一腫瘍内で不均一集積を示すこと、不均一集積を示す乳癌は悪性度・増殖能が高いことを証明した。DbPETのringlike uptake像が薬剤治療効果を予測できる有用な因子であることを証明した。B-mode USでLPBCに特徴的な3つの組織学的特性があることに着目した。この3つの特性よりLPBCを予測するためのTILs-US scoreを設定・分析した結果、TILs-US scoreにおけるLPBC予測は優れた診断能を示すことを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍には、腫瘍内不均一性をはじめとした問題により、既存の評価法には限界があり、新たな評価法の確立が国際社会より望まれており喫緊の課題である。乳房専用PET (DbPET)による画像検査と病理像を比較検証することで、DbPETは腫瘍の不均一性を予測できること、そして腫瘍の増殖能や悪性度を予測できることを実証した。また腫瘍の予後予測因子である腫瘍浸潤リンパ球(TILs)を多く持つ腫瘍には、超音波検査で特徴的所見があることを同定した。そしてその特徴的超音波画所見を組み合わせることで、TILsを予測できることを実証した。

研究成果の概要(英文)： The SUVs of DbPET are highly correlated with prognostic clinicopathological factors. This methodology can be used to visualize not only homogenous but also heterogeneous intratumoral FDG distributions of breast cancer. Moreover, pathological images of cancers with heterogeneous intratumoral distributions confirm that invasive cancer is present at sites of strong FDG uptake, while sites with weak uptake are more likely to have necrosis and fibrosis. We conclude that the intratumoral heterogeneity on DbPET can predict the malignancy grade of breast cancer.

The presence of TILs is predictive of prognosis and therapeutic effect for breast cancer. Our method for determining the TILs-US score based on conventional US findings was found to be an accurate and convenient diagnostic method for LPBC and can be easily performed preoperatively. The clinical application of the TILs-US score in LPBC is expected to lead to a new treatment strategy for breast cancer.

研究分野：乳腺外科

キーワード：腫瘍浸潤リンパ球 超音波画像装置 乳癌 乳房専用PET 腫瘍内不均一性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腫瘍浸潤リンパ球(TILs: tumor infiltrating lymphocytes)は癌組織に集簇する免疫細胞の総称で、PD-1 抗体等の免疫チェックポイント阻害剤をはじめとした薬物治療の重要な効果予測因子として注目されている。しかし評価法には、同一腫瘍内においても異なった性質を示す、腫瘍内不均一性 (heterogeneity) を示すことがあり、腫瘍全体の性質を反映していないことがある。

TILs は腫瘍全体の評価が重要であり、そのため全腫瘍内での TILs の発現状況を把握する必要があるが、これまで有用な評価法は確立していない。TILs を有用な治療効果の予測因子にするためには、正確で非侵襲的な評価法が国際社会より望まれている。

2. 研究の目的

我々はこれまでの一連の研究で、造影超音波検査 (CEUS) が乳癌の治療効果予測に応用できることを世界に先駆け報告した。また PET の SUV 値が予後予測因子であることを証明し、臨床応用につなげた。

本研究は、これらの研究成果をもとに、乳癌において 乳房専用 PET による高解像度画像が、病理像を可視化できる可能性があること、 B-mode の超音波検査および造影超音波検査が TILs を特異的な微細血流シグナルで評価できる可能性があることに着目し、腫瘍内不均一性を評価できる TILs を含めた乳癌の診断法の確立を目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

手術症例を対象に、B-mode US を併用した CEUS をフローイメージング画像・造影パターン・再構成イメージング解析し、 TILs 病理像、 病理学的治療効果予測因子、 TILs に関連した immune checkpoint 発現因子・血管新生関連因子と対比検討を行った。

手術症例を対象に術前の DbPET における不均一集積像と手術標本における下記の病理像の対比を行い、腫瘍全体の性質を解析した。DbPET において腫瘍の不均一像を解析した。TILs 陽性乳癌の診断システムの確立を検討した。

4. 研究成果

(乳房専用 PET に関連する研究結果)

新規開発された乳房専用 PET (Dedicated breast PET : DbPET) は近接配置した高感度検出器に乳房を入れて行う検査で、空間分解能が高く、高解像度の画像を得ることができる。我々は DbPET を応用し下記を実証した。

DbPET と病理像を比較検証した結果、DbPET の SUV 値と TILs は高い相関関係を示しており、TILs を予測できることを証明した (Breast Cancer Res Treat. 2019 掲載)。

腫瘍内において、腫瘍増殖が強い部位と、繊維化・壊死が認められ腫瘍の少ない部位では SUV 集積が異なっており (ESMO. 2018 発表) 同一腫瘍内で不均一集積を示す乳がんを確認した (Breast Cancer Res Treat. 2018 掲載)。

DbPET で不均一な SUV 集積を示す乳癌は高い悪性度・増殖能を示すことを証明した (Breast Cancer Res Treat. 2018 掲載)。

DbPET の不均一な集積画像を Intratumoral heterogeneous distribution (まだらな不均一な分布) と ringlike uptake without central FDG accumulation (中心に集積欠損像) に区別し評価した結果、乳癌術前化学療法の効果判定において ringlike uptake without central FDG accumulation の像は乳癌の薬剤治療効果を予測できる有用な因子であるが、一方で Intratumoral heterogeneous distribution は予測因子にならないことを証明した (ESMO. 2019 発表)。

(超音波検査に関連する研究結果)

B-mode の超音波検査 (US) および造影超音波検査 (Contrast-enhanced ultrasonography):

CEUS)より乳癌の予後予測因子である TILs を高発現している lymphocyte-predominant breast cancer を予測する検討を行い、下記を実証した。

B-modeのUSでTILs を高発現している lymphocyte-predominant breast cancer (LPBC: 50% stromal TILs 以上)に特徴的な3つのultrasonic tissue characterizationがあることに着目した(SABCS. 2018 発表)。

3つのultrasonic tissue characterization であるShape (より分葉が多い)、Internal echo level (より低い)、Posterior echoes (より強い)の因子よりLPBCを予測するためのTILs-US scoreを設定・分析した結果、TILs-US scoreにおけるLPBC予測は優れた診断能を示すことを確認した (Breast Cancer. 2019 掲載)。

B-mode USによる腫瘍の組織学的特性の評価と、CEUSによる腫瘍の特異的造影パターンを統合解析することで、LPBCの予測能が向上することを証明した (JABTS. 2019 発表)。

またUSとCEUSを統合解析することで、乳癌の薬剤治療効果の予測能が向上することを証明した(SABCS. 2019 発表)。

研究結果の今後への発展

これまでの研究成果を発展させ、各種画像情報を統合解析し、乳癌に対して最適な治療を予測できる革新的な新規治療効果予測システムを開発し、これまでにない個別化治療の臨床応用につなげる予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Fukui Kayo, Masumoto Norio, Shiroma Noriyuki, Kanou Akiko, Sasada Shinsuke, Emi Akiko, Kadoya Takayuki, Yokozaki Michiya, Arihiro Koji, Okada Morihito	4. 巻 26
2. 論文標題 Novel tumor-infiltrating lymphocytes ultrasonography score based on ultrasonic tissue findings predicts tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 573 ~ 580
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12282-019-00958-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sasada Shinsuke, Masumoto Norio, Goda Noriko, Kajitani Keiko, Emi Akiko, Kadoya Takayuki, Okada Morihito	4. 巻 51
2. 論文標題 Which type of breast cancers is undetectable on ring-type dedicated breast PET?	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Imaging	6. 最初と最後の頁 186 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clinimag.2018.05.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Masumoto Norio, Kadoya Takayuki, Sasada Shinsuke, Emi Akiko, Arihiro Koji, Okada Morihito	4. 巻 171
2. 論文標題 Intratumoral heterogeneity on dedicated breast positron emission tomography predicts malignancy grade of breast cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Breast Cancer Research and Treatment	6. 最初と最後の頁 315 ~ 323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10549-018-4791-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Sasada S, Masumoto N, Goda N, Kajitani K, Emi A, Kadoya T, Okada M	4. 巻 44
2. 論文標題 Dedicated breast PET for detecting residual disease after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: A prospective cohort study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur J Surg Oncol	6. 最初と最後の頁 444-448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejso.2018.01.014	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masumoto Norio, Kadoya Takayuki, Sasada Shinsuke, Emi Akiko, Arihiro Koji, Okada Morihito	4. 巻 171
2. 論文標題 Intratumoral heterogeneity on dedicated breast positron emission tomography predicts malignancy grade of breast cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Breast Cancer Research and Treatment	6. 最初と最後の頁 315 ~ 323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10549-018-4791-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shinsuke Sasada, Norio Masumoto, Noriko Goda, Keiko Kajitani, Akiko Emi, Takayuki Kadoya, Morihito Okada	4. 巻 44
2. 論文標題 Dedicated breast PET for detecting residual disease after neoadjuvant chemotherapy in operable breast cancer: A prospective cohort study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 444-448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejso.2018.01.014. Epub 2018 Jan 17.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Etsushi Akimoto, Takayuki Kadoya, Keiko Kajitani, Akiko Emi, Hideo Shigematsu, Masahiro Ohara, Norio Masumoto, Morihito Okada	4. 巻 18
2. 論文標題 Role of 18F-PET/CT in Predicting Prognosis of Patients With Breast Cancer After Neoadjuvant Chemotherapy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Breast Cancer	6. 最初と最後の頁 45-52
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.clbc.2017.09.006. Epub 2017 Sep 19.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計18件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 8件)

1. 発表者名 舛本法生, 角舎学行, 仁科麻衣, 木村優里, 末岡智志, 鈴木江梨, 郷田紀子, 笹田伸介, 梶谷桂子, 恵美純子, 春田るみ, 片岡健, 岡田守人
2. 発表標題 乳癌の腫瘍内不均一性を評価するための乳房専用PETの検討
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 末岡 智志, 舩本 法生, 仁科 麻衣, 木村 優里, 鈴木 江梨, 郷田 紀子, 笹田 伸介, 梶谷 桂子, 恵美 純子, 角舎 学行, 春田 るみ, 片岡 健, 岡田 守人
2. 発表標題 非浸潤癌に対する乳房専用PETの有用性についての検討
3. 学会等名 第26回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 末岡 智志, 舩本 法生, 仁科 麻衣, 木村 優里, 鈴木 江梨, 郷田 紀子, 笹田 伸介, 梶谷 桂子, 恵美 純子, 角舎 学行, 春田 るみ, 片岡 健, 岡田 守人
2. 発表標題 乳癌診療のための新しい乳癌画像診断 非浸潤癌または、腫瘍径1cm以下の乳癌に対する乳房専用PETの有用性についての検討
3. 学会等名 第118回日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Norio Masumoto, Takayuki Kadoya, Eri Suzuki, Satoshi Sueoka, Noriko Goda, ,Shinsuke Sasada, Akiko Emi, Rumi Haruta, Tsuyoshi Kataoka, Morihito Okada
2. 発表標題 Intratumoral heterogeneity on dedicated breast positron emission tomography before chemotherapy predicts the outcome of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer
3. 学会等名 ESMO 2018 Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shinsuke Sasada, Noriyuki Shiroma, Eri Suzuki, Satoshi Sueoka, Noriko Goda, Keiko Kajitani, Akiko Emi, Norio Masumoto, Takayuki Kadoya, Rumi Haruta, Tsuyoshi Kataoka, Koji Arihiro, Morihito Okada
2. 発表標題 Relationship between ring-type dedicated breast PET and tumor-infiltrating lymphocytes in early breast cancer
3. 学会等名 ESMO 2018 Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yuri Kimura, Shinsuke Sasada, Noriko Goda, Akiko Emi, Norio Masumoto, Takayuki Kadoya, Rumi Haruta, Tsuyoshi Kataoka, Koji Arihiro, Morihito Okada
2. 発表標題 Histology and detectability on ring-type dedicated breast PET in breast cancer
3. 学会等名 ESMO 2018 Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Norio Masumoto, Takayuki Kadoya, Akiko Kanou, Kayo Fukui, Noriyuki Shiroma, Satoshi Sueoka, Eri Suzuki, Goda Noriko, Shinsuke Sasada, Akiko Emi, Rumi Haruta, Tsuyoshi Kataoka, Koji Arihiro, Morihito Okada
2. 発表標題 TILs-US score using ultrasonography before chemotherapy predicts the outcome of neoadjuvant treatment in HER2 positive breast cancer
3. 学会等名 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kayo Fukui, Norio Masumoto, Noriyuki Shiroma, Akiko Kanou, Michiya Yokozaki, Shinsuke Sasada, Akiko Emi, Takayuki Kadoya, Koji Arihiro, Morihito Okada
2. 発表標題 Characteristics of lymphocyte-predominant breast cancer in ultrasound images and their application to diagnostic prediction
3. 学会等名 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akiko Kanou, Norio Masumoto, Noriyuki Shiroma, Kayo Fukui, Shinsuke Sasada, Akiko Emi, Takayuki Kadoya, Michiya Yokozaki, Kouji Arihiro, Morihito Okada
2. 発表標題 The TILs-US scores based on ultrasonography can predict lymphocyte-predominant breast cancer before surgery
3. 学会等名 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 舩本 法生, 角舎 学行, 村上 千佳, 吉川 徹, 藤原 誠, 半田 良憲, 網岡 愛, 郷田 紀子, 河野 美保, 笹田 伸介, 梶谷 桂子, 恵美 純子, 春田 るみ, 片岡 健, 岡田 守人
2. 発表標題 乳房専用PETにおける乳癌術前評価の有用性についての検討
3. 学会等名 第25回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 舩本 法生, 角舎 学行, 吉川 徹, 村上 千佳, 網岡 愛, 郷田 紀子, 笹田 伸介, 恵美 純子, 春田 るみ, 片岡 健, 岡田 守人
2. 発表標題 乳癌術前化学療法における造影超音波検査の早期効果判定についての有用性
3. 学会等名 117回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Norio Masumoto, Takayuki Kadoya, Mai Nishina, Yuri Kimura, Eri Suzuki, Satoshi Sueoka, Noriko Goda, Shinsuke Sasada, Keiko Kajitani, Akiko Emi, Rumi Haruta, Tsuyoshi Kataoka, Morihito Okada
2. 発表標題 Evaluation of pathological malignancy grade and neoplastic progress of breast cancer using dedicated breast positron emission tomography
3. 学会等名 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 福井佳与, 舩本法生, 加納昭子, 笹田伸介, 恵美純子, 角舎学行, 岡田守人, 城間紀之, 有廣光司, 横崎典哉
2. 発表標題 腫瘍浸潤性リンパ球 tumor-infiltrating lymphocytesを示す乳がんの超音波画像の検討
3. 学会等名 第38回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Satoshi Sueoka, Norio Masumoto, Mai Nishina, Yuri Kimura, Eri Suzuki, Noriko Goda, Shinsuke Sasada, Keiko Kajitani, Akiko Emi, Rumi Haruta, Takayuki Kadoya, Tsuyoshi Kataoka, Morihito Okada
2. 発表標題 Detection ability of dedicated breast positron emission tomography for small-sized breast cancer
3. 学会等名 2017 San Antonio Breast Cancer Symposium (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 笹田 伸介, 角舎 学行, 網岡 愛, 郷田 紀子, 恵美 純子, 梶谷 桂子, 舛本 法生, 春田 るみ, 片岡 健, 岡田 守人
2. 発表標題 乳房専用PETによる乳癌術前の広がり診断の検討
3. 学会等名 117回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 笹田 伸介, 角舎 学行, 村上 千佳, 吉川 徹, 藤原 誠, 半田 良恵, 網岡 愛, 郷田 紀子, 河野 美保, 恵美 純子, 梶谷 桂子, 舛本 法生, 春田 るみ, 片岡 健, 岡田 守人
2. 発表標題 術前乳房専用PET検査における病変範囲診断の検討
3. 学会等名 第25回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 郷田 紀子, 河野 美保, 網岡 愛, 村上 千佳, 梶谷 桂子, 恵美 純子, 舛本 法生, 笹田 伸介, 厚井 裕美子, 平岡 恵美子, 小林 美恵, 角舎 学行, 城間 紀之, 有広 光司, 岡田 守人
2. 発表標題 手術可能乳癌の腫瘍浸潤リンパ球(TIL)におけるTreg分画の検討
3. 学会等名 第25回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 藤原 誠, 角舎 学行, 村上 千佳, 吉川 徹, 半田 良憲, 網岡 愛, 郷田 紀子, 河野 美保, 恵美 純子, 梶谷 桂子, 舛本 法生, 春田 るみ, 片岡 健, 岡田 守人
2. 発表標題 乳房専用PETを用いた乳癌術前化学療法における効果予測の有用性についての検討
3. 学会等名 第25回日本乳癌学会学術総会
4. 発表年 2017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	岡田 守人 (okada morihito) (70446045)	広島大学・原爆放射線医科学研究所・教授 (15401)	