

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19592170

研究課題名（和文） 口腔領域におけるダイナミックMRIに関する研究

研究課題名（英文） Study of dynamic contrast-enhanced MRI in the maxillofacial region.

研究代表者

浅海 淳一（ASAUMI JUNICHI）

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：60184131

研究成果の概要（和文）：

本研究では、病理組織学的に扁平上皮癌の予後因子と考えられる腫瘍増殖能や血管新生を免疫組織学的に評価した値とMRIで癌組織の血行動態を評価したダイナミックMRIから導き出したパラメーターとの間に正の相関関係があることを見出した。このことからダイナミックMRIを評価することによって、口腔扁平上皮癌の増殖能や血管新生を評価でき、ひいては非侵襲的に口腔扁平上皮癌に罹患した人の予後を予測できる可能性があることを示した。

研究成果の概要（英文）：

The histopathological prognostic factors, tumor proliferation and microvessel density (MVD) showed significant correlations with enhancement parameters in dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) in oral squamous cell carcinoma (SCC). The assessment of DCE-MRI parameters may prove to be a valuable non-invasive method for assessing tumor cell proliferation and MVD of patients with oral cancer.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	900,000	270,000	1,170,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：ダイナミックMRI、口腔扁平上皮癌、contrast index、PCNA、microvessel density、腫瘍血管新生、腫瘍増殖能

1. 研究開始当初の背景

顎口腔領域の疾患が顎骨内あるいは軟組織深部に存在する場合には、生検を行なうのに侵襲や困難を伴う場合も多い。また、口腔内の粘膜や歯肉に病変が存在する場合でも、悪性では生検を行うことによって播種をきたす可能性もある。それゆえ、術前に非侵襲的な方法を用いて確定診断を得ることはもちろん、確定診断を得ることができないまでも良性、悪性の区別ができれば、治療を行う者にとって非常に有益である。MRIは軟組織描出能に優れ、病変の内部性状や進展範囲を詳細に示すことができ、全く被曝がないため既存の診断機器による診断に付加的情報を与えることができるとして、欠かすことのできないモダリティとなっている。MRIは病変の検出（存在診断）には優れているが、信号のみでは、造影を行っても、確定診断や良性、悪性の区別など質的診断を行うことが困難なことが多い。一方、ダイナミックMRIは胸部や子宮における腫瘍の質的診断、病期診断、予後の予測において有用性が報告されている。胸部腫瘍では、ダイナミックMRIの造影パターンによって良性腫瘍と悪性腫瘍を鑑別できることやその造影パターンが腫瘍のangiogenesisを反映しており、増殖能と相関することが報告されている。それゆえ、各病変の病理組織編成を造影パターンから予測することによって、顎口腔領域の病変の診断、治療、予後の推定の向上に寄与することが期待できると考えた。

2. 研究の目的

(1)本研究は、顎口腔領域の病変内部の各病理組織成分のMRIの経時的造影パターン(ダイナミックMRI)を分析・評価することで、術前に顎口腔領域における病変の病理組織組

成を予測し、鑑別診断や良性、悪性の区別を非侵襲的に行なうことを目的とした。(2)また、ダイナミックMRIを悪性腫瘍の化学療法や放射線療法後の効果の判定、治療終了後の再発の検出、さらには、予後因子として応用を目指した。

3. 研究の方法

(1)岡山大学医学部・歯学部附属病院を受診した外来・入院患者の内、MRI以外の画像診断で口腔疾患を認めた患者のダイナミックMRIを撮像した。

(2)ダイナミックMRIにより撮像された連続画像から関心領域の造影効果を既設のワークステーション上で処理し、経時的な造影効果をプロットしたtime contrast index curve (CI curve)を作成した。

(3)以上のデータから下記に関して検討した。

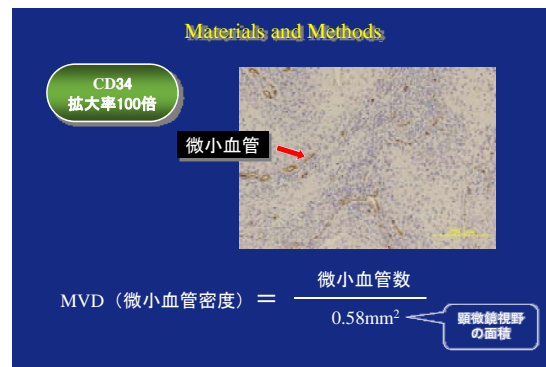
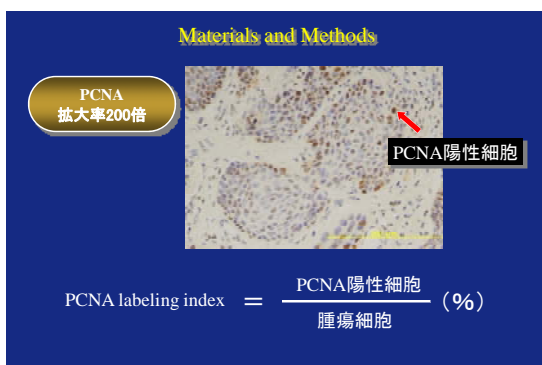
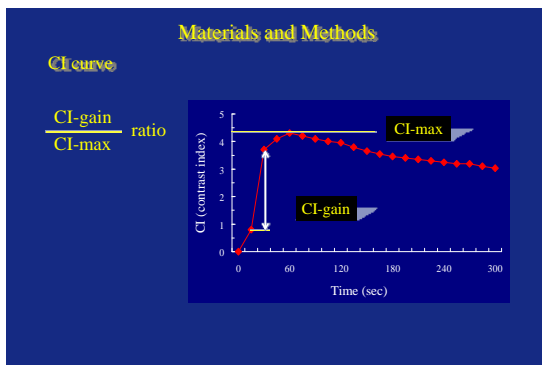
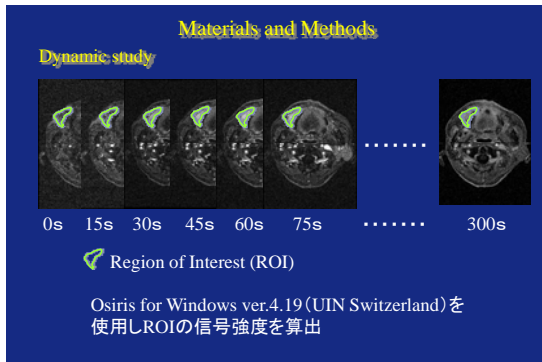
①病変におけるCI curveから求めた各々パラメーター（最大値，最大増加値，最大値に達する時間等）を比較検討し、良・悪性の鑑別要素を検討した。

②原発巣において、各種免疫染色因子との関連を検討することを計画し、増殖細胞核抗原(PCNA)，血管内皮細胞増殖因子VEGFは転移とCI curveから求めた各々パラメーターとの関連性について調べた。

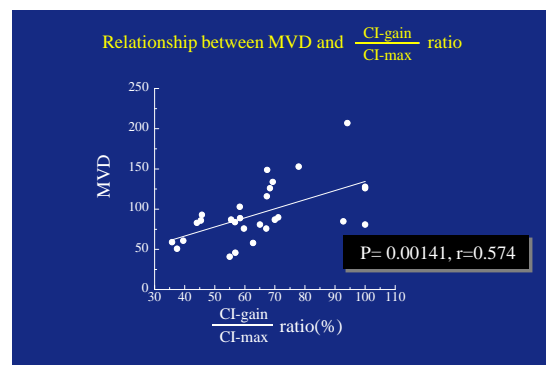
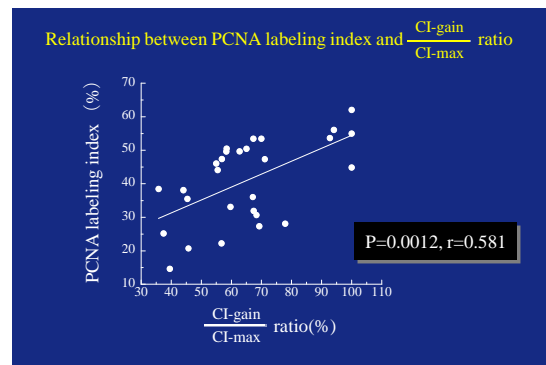
4. 研究成果

ダイナミックMRIから得られたパラメーターと転移の頻度や予後と相関する因子と考えられている腫瘍増殖能、腫瘍血管新生との関連性を比較検討した。口腔扁平上皮癌の診断のもとに、術前にダイナミックMRIが行われ、画像と摘出標本の病理像との比較検討が可能な28例(T2:24例、T3:4例)を対象とした。ダイナミックMRIで得られた画像と相当すると考

えられた断面の標本に抗PCNA抗体、抗CD34抗体を用いて免疫組織化学染色を施行し、PCNA陽性率 (PCNA labeling index)、微小血管密 (microvessel density、以下MVD) を測定後、ダイナミックMRIのパラメーター (Contrast Index、以下CI) CIの最大値 CI-max、最大増量 CI-gain、割合 CI-gain/CI-max ratioとの相関を検討した。



その結果PCNA labeling index はダイナミックMRIのパラメーターであるCI-gain、CI-gain/CI-max ratioと有意な相関関係を示した (P=0.0473、r=0.378 と P=0.0012、r=0.581)。またMVDはCI-gain、CI-gain/CI-max ratioと有意な相関関係を示した (P=0.00821、r=0.490 と P=0.00141、r=0.574)。このように、CI-gain、CI-gain/CI-max ratioとPCNA labeling index、MVD との間に有意な相関関係がみられたことから、DCE-MRIは、患者の予後の推定や治療方針の決定に際し、有用な非観血的検査法と成りうることを示唆した。



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)

①Yanagi Y, Murakami J, Hisatomi M, Katase N, Nagatsuka H, Asaumi J, A case of malignant fibrous histiocytoma of the maxillary sinus, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 査読有109(3)、2010、e99-e104

②Matsuya R, Kuroda M, Matsumoto Y, Kato H, Matsuzaki H, Asaumi J, Murakami J, Katashima K, Ashida M, Sasaki T, Sei T, Himei K, Katsui K, Katayama N, Takemoto M, Kanazawa S, Mimura S, Oono S, Kitayama T, Tahara S, Inamura K, A new phantom using polyethylene glycol as an apparent diffusion coefficient standard for MR imaging, International Journal of Oncology 査読有、35(4)、2009、893-900

③Matsumoto Y, Kuroda M, Matsuya R, Kato H, Shibuya K, Oita M, Kawabe A, Matsuzaki H, Asaumi J, Murakami J, Katashima K, Ashida M, Sasaki T, Sei T, Kanazawa S, Mimura S, Oono S, Kitayama T, Tahara S, Inamura K, In vitro experimental study of the relationship between the apparent diffusion coefficient and changes in cellularity and cell morphology, Oncology Reports 査読有22(3)、2009、641-648

④Unetsubo T, Konouchi H, Yanagi Y, Murakami J, Fujii M, Matsuzaki H, Hisatomi M, Nagatsuka H, Asaumi J, Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for estimating tumor proliferation and microvessel density of oral squamous cell carcinomas, Oral Oncology 査読有45(7)、2009、621-626

⑤Choi Y-S, Asaumi J, Hisatomi M, Unetsubo T, Yanagi Y, Matsuzaki H, Konouchi H, Hwang EH, Lee SR, Analysis of magnetic resonance images of disk positions and deformities in 1,265 patients with temporomandibular disorder, The Open Dentistry Journal 査読有3、2009、1-20

[学会発表] (計7件)

①藤田麻理子、柳文修、久富美紀、此内浩信、浅海淳一、Dynamic MRIによる血流評価が有用であった下顎骨脈瘤性骨嚢胞の一例、第57回NPO法人日本口腔科学会 中国・四国地方部会、2009.11.14 倉敷

②単純性骨嚢胞の診断における造影MRI・ダイナミックMRIの有用性に関する研究、柳文修、浅海淳一、畦坪輝寿、松崎秀信、此内浩信、村上純、久富美紀、日本歯科放射線学会 第14回臨床画像大会、2009.10.24-25 札幌

③Konouchi H, Yanagi Y, Hisatomi M, Matsuzaki H, Unetsubo T, Katashima K, Ashida M, Asaumi J, Usefulness of MRI in the diagnosis of lesions in the jawbone, 17th International Congress of Dentomaxillofacial Radiology, 2009.0628-0702, Amsterdam, The Netherlands

④Unetsubo T, Konouchi H, Yanagi Y, Murakami J, Matsuzaki H, Hisatomi M, Asaumi J, Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for estimating tumor proliferation and microvessel density of oral squamous cell carcinomas, 17th International Congress of Dentomaxillofacial Radiology, 2009.0628-0702, Amsterdam, The Netherlands

⑤久富美紀、柳文修、此内浩信、浅海淳一、唾液腺腫瘍におけるdynamic contrast-enhanced MRIの有用性の検討、第

63 回NPO法人日本口腔科学会学術集会、

2009. 04. 16-17 浜松

⑥Unetsubo T, Konouchi H, Yanagi Y,
Murakami J, Matsuzaki H, Hisatomi M, Asaumi J,
Dynamic contrast-enhanced magnetic
resonance imaging for establishing tumor
proliferation and microvessel density of
oral squamous cell carcinoma, The 7th Asian
Congress of Oral and Maxillo-Facial
Radiology (ACOMFR2008) and The 13th Annual
Meeting of Clinical Diagnostics of the
Japanese Society for Oral and
Maxillofacial Radiology (JSOMR)、
2008. 11. 20-22, Nara, November 20-22, 2008
Nara, Japan

⑦此内浩信, 柳 文修, 久富美紀, 松崎秀信,
芦田昌和, 片嶋和典, 浅海 淳一、MRIを用
いた顎骨内病変の鑑別、第 21 回日本口腔診
断学会学術集会、2008. 9. 19-20 東京

[その他]

講演 (計 3 件)

①Asaumi J、Differential diagnosis of oral
lesions, XVI JABRO, Jornada da Associação
Brasileira de Radiologia Odontológica、
2009. 09. 05 、Ouro Preto, Brazil

②Asaumi J、DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DA
REGIÃO DE CABEÇA E PESCOÇO、2009. 08. 21、
São Paulo, Brasil

③Kurabayashi T and Asaumi J、CT/MRI of
the Head and Neck, The 7th Asian Congress
of Oral and Maxillo-Facial Radiology
(ACOMFR2008) and The 13th Annual Meeting
of Clinical Diagnostics of the Japanese
Society for Oral and Maxillofacial
Radiology (JSOMR)、2008. 11. 20-22, Nara、
2008. 11. 22 Nara, Japan

6. 研究組織

(1) 研究代表者

浅海 淳一 (ASAUMI JUNICHI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教
授

研究者番号：60184131

(2) 研究分担者

此内 浩信 (KONOUCHI HIRONOBU)

岡山大学・岡山大学病院・講師

研究者番号：20294423

柳 文修 (YANAGI YOSHINOBU)

岡山大学・岡山大学病院・助教

研究者番号：50284071

久富 美紀 (HISATOMI MIKI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・助
教

研究者番号：60314704

松崎 秀信 (MATSUZAKI HIDENOBU)

岡山大学・医学部・歯学部附属病院・助教

研究者番号：70325124