

令和 5 年 6 月 15 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08152

研究課題名(和文)ヨードマップを用いた膵癌の線維性間質定量による悪性度および治療抵抗性の予測法確立

研究課題名(英文) Prediction of aggressiveness and treatment resistance by quantification of desmoplastic change in pancreatic ductal adenocarcinoma using iodine density images

研究代表者

祖父江 慶太郎 (Sofue, Keitaro)

神戸大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：90622027

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：外科的切除が行われた通常型膵管癌162症例に対してCollagen量を評価するEVG染色、活性化膵星細胞を評価する α -SMA染色を行い評価したところ、Collagen fiberおよび α -SMA陽性細胞が高度の膵癌は生存率が延長する傾向にあった。また線維化高度な膵癌では腫瘍内のCD8陽性T細胞が多いことも判明した。この結果から、膵癌においては線維化が高度な症例で予後が良く、腫瘍内免疫状態とも関連している可能性が示唆された。平衡相画像から線維性間質の詳細な評価を行うためにRadiomics解析を行うべくソフトウェアの開発を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果において、膵癌においては線維化が高度な症例で予後が良く、腫瘍内免疫状態とも関連している可能性が示唆された。また、Dual-energy CTでは造影剤の停滞をより正確に定量できる可能性がファントム実験ならびに臨床患者の検討において証明された。

造影CTの平衡相から得られるヨードマップを用いて膵癌内部のヨード量を定量測定することで膵癌の中でも特に予後不良で治療抵抗性な症例を非侵襲的に層別化することが可能となる。本研究で実施している手法は膵癌における治療戦略の発展ならびに病態解明に寄与できる可能性があり、継続的な研究実行を行う予定である。

研究成果の概要(英文)：EVG staining to evaluate the amount of collagen and α -SMA staining to evaluate activated pancreatic stellate cells were performed on 162 patients with pancreatic ductal carcinoma who had undergone surgical resection. It was also found that pancreatic cancers with advanced fibrosis had more CD8-positive T cells in the tumor. These results suggest that pancreatic cancer patients with advanced fibrosis had better prognosis and may be related to the immune status within the tumor. In order to evaluate fibrotic stroma in detail from equilibrium phase images, we developed software for radiomic analysis based on MatLab. Quantitative measurement of iodine content in pancreatic cancer using iodine maps obtained from the equilibrium phase of contrast-enhanced CT makes it possible to noninvasively stratify poor prognosis and treatment resistance in pancreatic cancers, and may contribute to the development of treatment strategies and clarification of pathological conditions in pancreatic cancer.

研究分野：放射線画像診断

キーワード：膵癌 線維化定量 予後予測

1. 研究開始当初の背景

膵癌は腫瘍細胞の周囲に高度の線維性間質を伴うことが特徴であるが、分子組織学的な線維性間質の多寡と膵癌の悪性度ならびに化学療法の抵抗性との関連性が近年改めて注目されている。

近年、膵癌に対して化学療法や放射線療法を用いた術前治療が提唱され、切離断端の癌陽性率低減による根治性向上や潜在的遠隔転移の制御による早期再発の減少が期待される一方、治療中に病勢増悪により切除機会を逸する危険性がある。

このため悪性度の高い膵癌に対しては、治療前に治療効果の予測評価を行った上で治療方針を立てることが個別化医療における治療戦略として重要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、膵癌の線維性間質の多寡を非侵襲画像である Dual-Energy CT によって定量測定できるかどうかを検証することである。

膵癌の線維性間質の評価には病理組織学的評価が最も確実であるが、針生検では腫瘍の一部の評価に留まり、外科切除では治療前の評価が不能である。ダイナミック造影 CT は非侵襲画像のなかで最も客観性・再現性に優れるとともに、腫瘍全体の評価が可能である。特に Dual-Energy CT は対象部位のヨード含有量を定量測定することが可能なため膵癌の線維性間質を正確・精細に評価でき、本研究を達成する方法として最適であると考えた。

具体的には、ファントムを用いた基礎実験にて膵臓を標的とした最適な Dual-Energy CT 撮影プロトコルの設定を行った後に、膵癌の治療前造影 CT より得られたヨードマップから腫瘍内の線維性間質を定量測定して病理組織との対比を行い、膵癌治療後の再発期間ならびに生存率との関連性を評価することで、その臨床的有用性を検証する予定とした。

3. 研究の方法

外科的切除が行われた通常型膵管癌 162 症例に対して Collagen 量を評価する EVG 染色、活性化腭星細胞を評価する α -SMA 染色を行い評価したところ、Collagen fiber および α -SMA 陽性細胞が高度の膵癌は生存率が延長する傾向にあった。また線維化高度な膵癌では腫瘍内の CD8 陽性 T 細胞が多いことも判明した。

この結果から、膵癌においては線維化が高度な症例で予後が良く、腫瘍内免疫状態とも関連している可能性が示唆された。また、平衡相画像から線維性間質の詳細な評価を行うために Radiomics 解析を行うべくソフトウェアの開発を行った。MatLab をベースとして 5mm スライス厚の CT 画像から、2nd order までの Radiomics 解析が可能なソフトウェア開発を行い、膵管癌 162 症例に対して解析を行う予定であったが、データ欠損を認める症例を除外し症例数は 102 例となった。またソフトウェアの開発に時間を要しているため、十分数の解析を行うことはできていない。

4．研究成果

造影 CT の平衡相から得られるヨードマップを用いて膵癌内部のヨード量を定量測定することで、膵癌の中でも特に予後不良で治療抵抗性な症例を非侵襲的に層別化することが可能となる。本研究結果は、膵癌における治療戦略の発展ならびに病態解明に寄与できる可能性があり、継続的な研究実行を行う予定としている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sofue Keitaro, Ueshima Eisuke, Masuda Atsuhiko, Shirakawa Sachiyo, Zen Yoh, Ueno Yoshiko, Tsujita Yushi, Yamaguchi Takeru, Yabe Shinji, Tanaka Takeshi, Inomata Noriko, Toyama Hirochika, Fukumoto Takumi, Kodama Yuzo, Murakami Takamichi	4. 巻 32
2. 論文標題 Estimation of pancreatic fibrosis and prediction of postoperative pancreatic fistula using extracellular volume fraction in multiphasic contrast-enhanced CT	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Radiology	6. 最初と最後の頁 1770 ~ 1780
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00330-021-08255-4	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tanaka T, Masuda A, Sofue K, Toyama H, Shiomi H, Sakai A, Kobayashi T, Tanaka S, Nakano R, Yamada Y, Ashina S, Tsujimae M, Yamakawa K, Abe S, Gonda M, Masuda S, Inomata N, Uemura H, Kohashi S, Nagao K, Kanzawa M, Itoh T, Fukumoto T, Kodama Y.	4. 巻 21
2. 論文標題 Acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous neoplasms correlates with pancreatic volume and epithelial subtypes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pancreatology	6. 最初と最後の頁 138-143
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.pan.2020.11.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamada Y, Masuda A, Sofue K, Ueshima E, Shiomi H, Sakai A, Kobayashi T, Ikegawa T, Tanaka S, Nakano R, Tanaka T, Kakiyama M, Ashina S, Tsujimae M, Yamakawa K, Abe S, Gonda M, Masuda S, Inomata N, Kutsumi H, Itoh T, Murakami T, Kodama Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Prediction of pancreatic atrophy after steroid therapy using equilibrium-phase contrast computed tomography imaging in autoimmune pancreatitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JGH Open	6. 最初と最後の頁 677-683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jgh3.12316	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 Tanaka T, Masuda A, Inoue J, Hamada T, Ikegawa T, Toyama H, Sofue K, Shiomi H, Sakai A, Kobayashi T, Tanaka S, Nakano R, Yamada Y, Ashina S, Tsujimae M, Yamakawa K, Abe S, Gonda M, Masuda S, Inomata N, Uemura H, Kohashi S, Nagao K, Kanzawa M, Itoh T, Ueda Y, Fukumoto T, Kodama Y	4. 巻 58
2. 論文標題 Integrated analysis of tertiary lymphoid structures in relation to tumor-infiltrating lymphocytes and patient survival in pancreatic ductal adenocarcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 277 ~ 291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00535-022-01939-8	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 祖父江慶太郎
2. 発表標題 腹部領域のDual Energy CT
3. 学会等名 第57回日本医学放射線学会秋季臨床大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 祖父江慶太郎
2. 発表標題 造影CTによる肝線維化定量
3. 学会等名 第35回東葛放射線画像セミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sofue K, Ueno Y, Ueshima E, Tani R, Horinouchi H, Maruyama K, Okada T, Yamaguchi M, Sugimoto K, Murakami T.
2. 発表標題 Utility of Extracellular Volume Fraction Measured from Multiphasic Contrast-Enhanced Computed Tomography for the Estimation of Pancreatic Fibrosis.
3. 学会等名 105th Radiological Society of North America, Scientific Assembly and Annual Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 祖父江慶太郎
2. 発表標題 膵癌の画像診断 ~CT・MRIに期待される役割~
3. 学会等名 第7回 KPECカンファレンス
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 祖父江慶太郎
2. 発表標題 膵がんの画像診断と早期発見への取り組み
3. 学会等名 第9回放射線セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 祖父江慶太郎
2. 発表標題 膵癌の画像診断と早期発見への取り組み
3. 学会等名 第26回 東はりま放射線研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 祖父江慶太郎、増田充弘、児玉裕三
2. 発表標題 AI を用いた造影CT による膵癌診断支援システムの構築
3. 学会等名 第109回 日本消化器病学会総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yamaguchi T, Sofue K, Ueshima E, Yabe S, Tsujita Y, Ueno Y, Hori M, Murakami T.
2. 発表標題 89.Rim Enhancement on Contrast-Enhanced CT as a Predictor of Prognosis in Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinoma.
3. 学会等名 108th Radiological Society of North America, Scientific Assembly and Annual Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2022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	村上 卓道 (Murakami Takamichi) (20252653)	神戸大学・医学研究科・教授 (14501)	
研究分担者	上嶋 英介 (Ueshima Eisuke) (40645561)	神戸大学・医学部附属病院・助教 (14501)	
研究分担者	上野 嘉子 (Ueno Yoshiko) (50625134)	神戸大学・医学研究科・助教 (14501)	
研究分担者	増田 充弘 (Masuda Atsuhiko) (60512530)	神戸大学・医学研究科・講師 (14501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------