

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K10316

研究課題名(和文) マルチパラメトリックMRIを用いた高精度口腔癌リンパ節転移予測法の確立

研究課題名(英文) Multiparametric MRI for the prediction of lymph node metastases in oral cancer

研究代表者

角 美佐 (Sumi, Misa)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授

研究者番号：90284702

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)：口腔扁平上皮癌において予後を左右する最も大きな因子は頸部リンパ節転移である。本研究では、口腔扁平上皮癌を対象に、原発巣から得られるリンパ節転移に関連する組織学的およびMRI情報について検討を行った。その結果、原発巣実質におけるLOX、MT1-MMP、TIMP-1の発現、および間質におけるTIMP-1発現は、リンパ節転移の予測因子であることを示唆する結果が得られ、国際誌に発表した。また、MRIから得られるDOIとADCは、リンパ節転移との関連が認められたため、これらを使用したリンパ節転移予測モデル、さらに、臨床情報を加えたリンパ節転移予測モデルについて国際誌に発表する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔扁平上皮癌において頸部リンパ節転移は最も重要な予後因子で、とくに後発転移の予後は不良である。従って、治療前診断においてリンパ節転移の有無やそのレベルまで正確に診断することが重要であるが、現在の診断法では潜在性転移の検出は困難で後発転移を避けられない。そこで本研究では、治療前の口腔扁平上皮癌原発巣の様々なMR画像情報を対象にリンパ節転移に関連する特徴について検討を行ったところ、原発巣のDOIやDWIから得られる情報と転移との関連が示唆される結果が得られた。これらを用いたリンパ節転移予測法は転移診断精度の向上をもたらし、患者の予後の向上に大きく寄与することが期待され、社会的意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：The most significant prognostic factor for oral squamous cell carcinoma (OSCC) is cervical lymph node metastasis. This study examined the histological and imaging information related to lymph node metastasis obtained from the primary tumor in OSCC. The results suggest that lysyl oxidase (LOX), MT1-MMP, and TIMP-1 expression in the primary parenchyma and TIMP-1 expression in the stroma are predictors of lymph node metastasis, and we present these results in an international paper. In addition, the depth of invasion (DOI) obtained from fat-suppressed T2WI, contrast-enhanced fat-suppressed T1WI, dynamic contrast-enhanced T1WI, and apparent diffusion coefficient (ADC) obtained from diffusion-weighted imaging were found to be associated with lymph node metastasis. We plan to publish a lymph node metastasis prediction model using these results and the clinical information in an international journal.

研究分野：歯科放射線学

キーワード：口腔癌 MRI リンパ節転移

1. 研究開始当初の背景

口腔扁平上皮癌（口腔癌）において、頸部リンパ節転移は最も重要な予後因子で、とくに後発転移の予後は不良である。我々の頭頸部扁平上皮癌を対象とした最新の研究においても、後発転移とくに節外浸潤を伴う後発転移の予後が不良であり、臨床的 NO で経過観察された症例の 18% に後発転移が発症し、そのうち 59% に節外浸潤がみられた (Sumi M, et al. PLoS ONE. 2017;12: e0183611)。従って、治療前にリンパ節転移の有無を正確に診断することが重要であり治療前診断における画像診断の果たす役割は大きい。

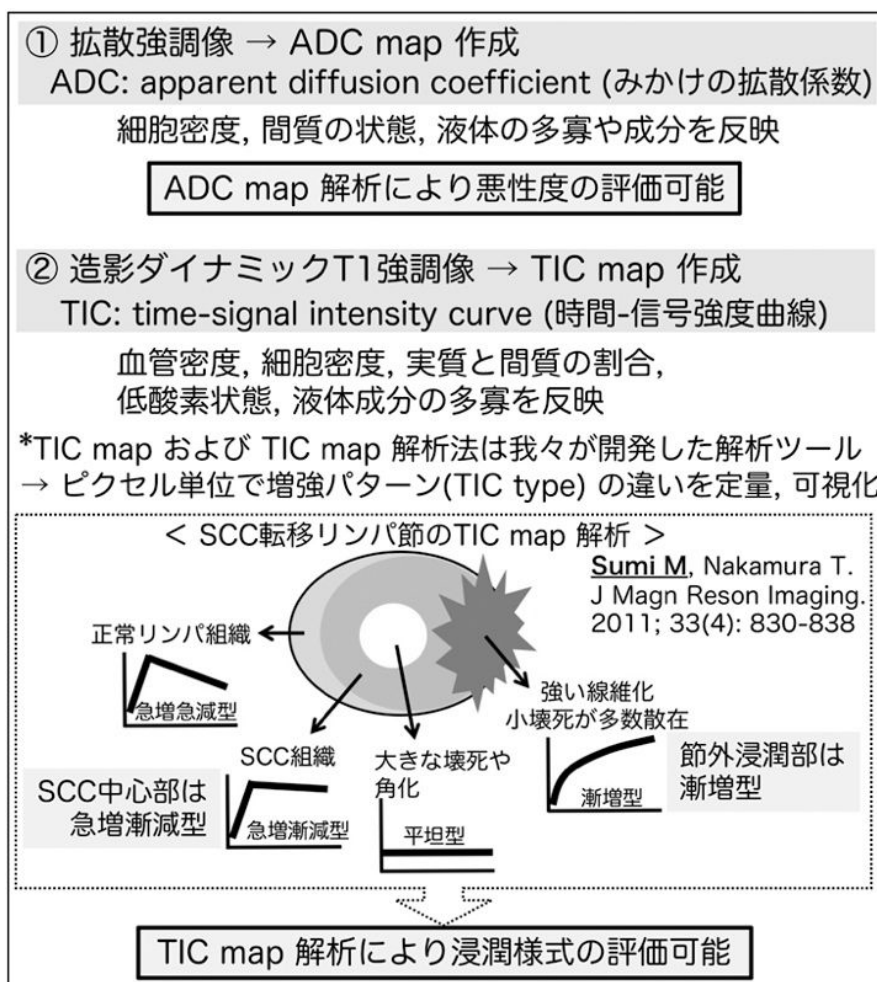
我々はこれまで「リンパ節転移の画像診断」をテーマに研究を行い、次のことを明らかにしてきた：(1)診断精度はCTより超音波(US)の方が高い (Sumi M, et al. Am J Roentgenol. 2001; 176: 1019-1024), (2)高解像度 MRI では 1.5mm 程の転移巣の検出が可能 (Sumi M, et al. Am J Roentgenol. 2006; 186: 749-757), (3)MRI は高いコントラスト分解能により CT では検出困難な転移巣の検出が可能 (Sumi M, et al. J Magn Reson Imaging. 2007;26:1626-1633)。

しかし、現在の診断法では潜在性転移の検出は困難で後発転移を避けられない。転移診断精度の向上には新たな診断法の開発が必要である。そこで、原発巣の MR 画像情報を利用したリンパ節転移予測に着眼した。

我々はこれまで、様々な頭頸部腫瘍を対象に、拡散強調像や造影ダイナミック T1 強調像(造影ダイナミック)から得られる機能的情報による病態解析を行い、腫瘍内部の機能的情報は、細胞密度や微小血管密度、腫瘍の実質と間質の割合、低酸素状態

など、組織構築や微小環境を反映することを解明し、病態評価や鑑別診断における有用性を報告してきた。また最新の研究において、機能的情報の解析が、唾液腺癌の予後予測に有用であることを明らかにした (Sumi M, Nakamura T. PLoS ONE. 2018;13:e0200291)。従って機能的情報は、腫瘍の増殖能や浸潤能といった悪性度と関連することが示唆され、画像上の強力な転移予測因子となる可能性が高い。高精度な治療前転移予測は、頸部郭清の適応や範囲決定に役立つ、後発転移や overtreatment を防ぐことで予後の向上に寄与すると期待される。

そこで本研究では、機能的情報を従来の形態学的情報に組み合わせ解析する手法であるマルチパラメトリック MRI を用い、高精度な口腔癌リンパ節転移予測法の確立を目指した。



2. 研究の目的

組織学的な悪性度の指標や転移予測因子と相関することが予測される拡散強調像や造影ダイナミックから得られる機能的情報と従来の形態学的情報と組み合わせるマルチパラメトリック MRI を用いて、高精度な口腔癌リンパ節転移予測法を構築すること。

3. 研究の方法

[対象] 2008年4月1日～2019年3月31日に、長崎大学病院においてMRI検査を受けた後、原発巣の根治切除手術、また、必要に応じて頸部郭清手術が施行され、術後3年以上の予後が確定している口腔癌患者135人を対象とした。

[方法]

(1)原発巣の切除手術および頸部郭清手術の両方を施行された患者を対象に、原発巣とリンパ節の組織学的情報を取得し、転移との関連について検討した。

(2)原発巣の形態情報の取得：脂肪抑制T2強調像、造影T1強調像、造影脂肪抑制T1強調像、ダイナミック造影T1強調像から得られる形態情報を取得し、病理組織学的情報、および、転移の有無との関連について検討した。

(3)原発巣の機能情報の取得：拡散強調MRIから得られる情報、および、ダイナミック造影MRIから得られる情報を取得し、病理組織学的情報、および、転移との関連について検討した。

(4)上記の(2)(3)で得られたリンパ節転移に関連する原発巣のMRI特徴量を用いて、高精度な転移予測モデルについて検討した。

4. 研究成果

(1) 原発巣の組織学的情報と転移との関連について

ほとんどの悪性腫瘍は、浸潤増殖と転移のために細胞外マトリックス (ECM) のリモデリングを必要とする。そこで我々は、手術により得られた口腔癌原発巣と頸部リンパ節を用いて、原発巣におけるECMリモデリング因子であるlysyl oxidase (LOX)、MT1-MMP、S100A8、TIMP-1、そして、リンパ節における辺縁洞組織球症 (MSH) について、転移群と非転移群とに分けて検討したところ、以下の結果を得た。

転移群では非転移群に比べて辺縁洞組織球症の形成頻度が高かった。

リンパ節転移は、LOX、MT1-MMP、TIMP-1を発現する腫瘍細胞およびTIMP-1を発現する間質細胞の陽性率と相関していた。

LOXとMT1-MMP陽性のマクロファージを含むMSHの症例数は、転移群の方が非転移群より有意に多かった。

以上より、原発巣実質におけるLOX、MT1-MMP、TIMP-1の発現、および、間質におけるTIMP-1発現は、リンパ節転移の予測因子で、LOXとMT1-MMPは、リンパ節における転移前ニッチの形成に関与する可能性が示唆され、これを論文にまとめて発表した。

(2) MRIで得られる原発巣の形態情報と転移との関連について

脂肪抑制T2強調像、造影T1強調像、造影脂肪抑制T1強調像、ダイナミック造影T1強調像(60秒後)におけるDOIは、いずれも病理学的DOIとよく相関していた。またDOIが大きいほど、転移の頻度が高かった。

(3) MRIで得られる原発巣の機能情報と転移との関連について

拡散強調像から得られる機能情報との関連：

ADC mapにおいて低ADC領域が広いほど、転移の頻度が高かった。

造影ダイナミックT1強調像から得られる機能情報との関連：

TIC mapに関しては、転移と明らかな関連がみられなかったため、現在、enhancement ratio, max time, washout ratio, さらに薬物動態解析モデルから得られる K^{trans} (rate constant from plasma to extracellular extravascular space), V_e (extracellular extravascular volume fraction), V_p (plasma fraction), k_{ep} (K^{trans}/V_e)、以上4つのパラメータを加え、転移との関連についてさらに検討を行っている。

(4) 転移との関連が得られた MRI 上の形態情報および機能情報、さらに、臨床情報を加えたりリンパ節転移予測モデルの構築を行い、国際誌に報告する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計16件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 15件）

1. 著者名 Fujita Shuichi, Sumi Misa, Tatsukawa Eri, Nagano Kenichi, Katase Naoki	4. 巻 26
2. 論文標題 Expressions of extracellular matrix remodeling factors in lymph nodes from oral cancer patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Diseases	6. 最初と最後の頁 1424 ~ 1431
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/odi.13419	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 Eida Sato, Fukuda Motoki, Katayama Ikuo, Takagi Yukinori, Sasaki Miho, Mori Hiroki, Kawakami Maki, Nishino Tatsuyoshi, Arijii Yoshiko, Sumi Misa	4. 巻 16
2. 論文標題 Metastatic Lymph Node Detection on Ultrasound Images Using YOLOv7 in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 274 ~ 274
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers16020274	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 Takagi Yukinori, Katayama Ikuo, Eida Sato, Sasaki Miho, Shimizu Toshimasa, Sato Shuntaro, Hashimoto Kunio, Mori Hiroki, Otsuru Mitsunobu, Umeda Masahiro, Kumai Yoshihiko, Toya Ryo, Kawakami Atsushi, Sumi Misa	4. 巻 12
2. 論文標題 Three Signs to Help Detect Sjogren's Syndrome: Incidental Findings on Magnetic Resonance Imaging and Computed Tomography	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 6487 ~ 6487
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jcm12206487	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 Takagi Yukinori, Hashimoto Kunio, Sasaki Miho, Eida Sato, Katayama Ikuo, Sumi Misa	4. 巻 40
2. 論文標題 Juvenile onset of primary Sjogren's syndrome: changes in imaging findings during a 7-year progression	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Rheumatology	6. 最初と最後の頁 2466-2467
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.55563/clinexprheumatol/z3exkq	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 Otsuru Mitsunobu, Yanamoto Souichi, Naruse Tomofumi, Omori Keisuke, Morishita Kota, Sumi Misa, Umeda Masahiro	4. 巻 18
2. 論文標題 Surgical treatment and prognosis of posteriorly invading oral cancer: Potential clinical significance of pterygomandibular raphe	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Dental Sciences	6. 最初と最後の頁 81 ~ 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jds.2022.07.008	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 Takagi Yukinori, Sasaki Miho, Eida Sato, Katayama Ikuo, Hashimoto Kunio, Nakamura Hideki, Shimizu Toshimasa, Morimoto Shimpei, Kawakami Atsushi, Sumi Misa	4. 巻 61
2. 論文標題 Comparison of salivary gland MRI and ultrasonography findings among patients with Sjogren 's syndrome over a wide age range	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Rheumatology	6. 最初と最後の頁 1986 - 1996
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/rheumatology/keab560	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 Eida Sato, Hotokezaka Yuka, Sasaki Miho, Hotokezaka Hitoshi, Fujita Shuichi, Katayama Ikuo, Takagi Yukinori, Sumi Misa	4. 巻 38
2. 論文標題 A case of periosteal fasciitis located in the mandible in a child	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Oral Radiology	6. 最初と最後の頁 175 ~ 181
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11282-021-00544-4	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 武田啓太、角美佐、酒井智弥	4. 巻 47
2. 論文標題 ダイナミック造影MRIから得られる灌流特徴を利用した唾液腺腫瘍の識別	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 電子情報通信学会 信学技報	6. 最初と最後の頁 16-21
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Takagi Yukinori, Hashimoto Kunio, Katayama Ikuo, Eida Sato, Sumi Misa	4. 巻 37
2. 論文標題 Juvenile primary Sjogren's syndrome with ranula: is ranula a clinical sign that leads to early detection of Sjogren's syndrome?	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Oral Radiology	6. 最初と最後の頁 328 ~ 335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11282-020-00473-8	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22件(うち招待講演 5件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 武田 啓太, 酒井 智弥, 片山 郁夫, 栄田 智, 佐々木 美穂, 高木 幸則, 角美佐
2. 発表標題 機能特徴の学習に基づく唾液腺腫瘍の画像認識
3. 学会等名 第51回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Misa Sumi
2. 発表標題 Diagnostic imaging of salivary gland tumors
3. 学会等名 第81回日本医学放射線学会総会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 角 美佐
2. 発表標題 MRIの原理
3. 学会等名 第52回日本口腔インプラント学会学術大会(招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 角 美佐
2. 発表標題 口腔腫瘍のMRI診断
3. 学会等名 第41回日本口腔腫瘍学会総会・学術大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Keita Takeda, Tomoya Sakai, Ikuo Katayama, Yukinori Takagi, Miho Sasaki, Sato Eida, Misa Sumi
2. 発表標題 Exploiting perfusion MR features for salivary gland tumor classification
3. 学会等名 The 13th Asian congress of oral and Maxillo-facial radiology（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kohei Fujiwara, Yukinori Takagi, Tomoya Sakai, Miho Sasaki, Sato Eida, Ikuo Katayama, Misa Sumi
2. 発表標題 Machine learning-based prediction of treatment efficacy in patients with Sjogren 's syndrome using ultrasound images of salivary glands
3. 学会等名 The 13th Asian congress of oral and Maxillo-facial radiology（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yukinori Takagi, Miho Sasak, Sato Eida, Ikuo Katayama, Misa Sumi
2. 発表標題 Juvenile onset of primary Sjogren's syndrome: Changes in imaging findings in a 7-year progression
3. 学会等名 The 13th Asian congress of oral and Maxillo-facial radiology（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Sato Eida, Yuka Hotokezaka, Miho Sasaki, Hitoshi Hotokezaka, Shuichi Fujita, Ikuo Katayama, Yukinori Takagi, Misa Sumi.
2. 発表標題 A case of periosteal fasciitis located in the mandible in a child
3. 学会等名 The 13th Asian congress of oral and Maxillo-facial radiology (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 角 美佐
2. 発表標題 唾液腺癌の画像診断 (シンポジウム)
3. 学会等名 第66回日本口腔外科学会総会・学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 角 美佐
2. 発表標題 第57回日本医学放射線学会秋季臨床大会
3. 学会等名 顎骨病変の画像診断 (教育講演) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武田啓太、角美佐、酒井智弥
2. 発表標題 ダイナミック造影MRIから得られる灌流特徴を利用した唾液腺腫瘍の識別
3. 学会等名 医用画像研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 藤原航平、高木幸則、佐々木美穂、榮田智、片山郁夫、酒井智弥、角美佐
2. 発表標題 唾液腺の超音波画像を用いたシェーグレン症候群の治療効果予測
3. 学会等名 生体画像と医用人工知能研究会 第4回若手発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 高木幸則、佐々木美穂、榮田智、片山郁夫、角 美佐
2. 発表標題 小児・成人シェーグレン症候群患者における唾液腺MRIとUS画像所見の比較
3. 学会等名 第2回日本歯科放射線学会秋季学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 藤原航平、高木幸則、佐々木美穂、榮田智、片山郁夫、角美佐、酒井智弥
2. 発表標題 耳下腺の超音波画像を用いたシェーグレン症候群の治療効果予測
3. 学会等名 医用画像研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武田啓太、酒井智弥、角 美佐
2. 発表標題 ダイナミック造影MR画像による唾液腺腫瘍識別～画像の左右対称性を利用した特徴抽出～
3. 学会等名 第24回画像の認識・理解シンポジウムMIRU2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐々木美穂、佛坂由可、柴田智、片山郁夫、高木幸則、角美佐
2. 発表標題 FDG-PETで全身に異常集積を認め悪性との鑑別が困難であった多発性外傷性化骨性筋炎の1例
3. 学会等名 第24回日本歯科医学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大鶴光信、柳本惣市、角美佐、林田咲、坂元裕、森下廣太、三好太郎、古川浩平、大森景介、福嶋大将、中村則夫、鳴瀬智史、川崎五郎、梅田正博
2. 発表標題 口腔がん術後、咀嚼筋隙・副咽頭間隙再発症例の検討
3. 学会等名 第45回日本頭頸部癌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高木幸則、片山郁夫、柴田智、佐々木美穂、角美佐
2. 発表標題 ガマ腫はシェーグレン症候群早期発見の手掛かりか？
3. 学会等名 日本歯科放射線学会第1回秋季学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高木幸則、角美佐、佐々木美穂、柴田智、中村英樹、川上純、中村卓
2. 発表標題 超音波画像診断によるSS病期分類システムを加えたACR/EULAR基準修正案の策定
3. 学会等名 日本歯科放射線学会第60回学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木美穂、佛坂由可、片山郁夫、榮田智、高木幸則、角美佐、中村卓
2. 発表標題 高磁場・超高b値拡散強調MRIを用いた細胞内各巻係数の推定
3. 学会等名 日本歯科放射線学会第60回学術大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 角 美佐（分担）（編者：上谷 雅孝、青木 隆敏、神島 保、江原 茂、杉本 英治、福田 国彦）	4. 発行年 2020年
2. 出版社 メディカル・サイエンス・インターナショナル	5. 総ページ数 704
3. 書名 関節のMRI	

1. 著者名 角 美佐（分担）（編集：岡野友宏、小林馨、有地榮一郎、勝又明敏、林孝文）	4. 発行年 2024年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 512
3. 書名 歯科放射線学第7版	

〔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	藤田 修一 (Fujita Syuichi) (00181355)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・准教授 (17301)	

6. 研究組織（つづき）

	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	柳本 惣市 (Yanamoto Soichi) (10315260)	広島大学・医系科学研究科(歯)・教授 (15401)	
研究分担者	高木 幸則 (Takagi Yukinori) (30295084)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・准教授 (17301)	
研究分担者	榮田 智 (Eida Sato) (80325662)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教 (17301)	
研究分担者	山田 敏朗 (Yamada Toshiro) (90380930)	長崎大学・病院(医学系)・技術職員 (17301)	

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