

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：83901

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17219

研究課題名（和文）腫瘍の不均一性に基づいたMRI画像による治療効果予測および治療効果判定

研究課題名（英文）Prediction of treatment response using heterogeneity of tumor

研究代表者

村田 慎一（Murata, Shinichi）

愛知県がんセンター（研究所）・分子腫瘍学分野・研究員

研究者番号：00748866

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、分子イメージング手法を基礎としたMRI画像を用いて肝腫瘍の不均一性を定量的に評価し、得られた画像情報で早期治療効果予測や治療効果判定を行い、悪性度や予後の評価を行うことである。過去の報告で治療効果予測に有用と思われた肝細胞特異性造影剤(Gd-EOB-DTPA)の腫瘍造影率を算出・画像化したrelative tumor enhancement(RTE)を用いて、不均一性と病理組織像の相関を検討したが、有意な結果は得られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
癌の薬物療法の治療効果を予測する分子学的なバイオマーカーの開発が進められている。画像評価でこれらのバイオマーカーの検出ができれば非侵襲的に治療計画を行うことができると考えられる。本研究では肝腫瘍の造影効果の不均一性を定量的に評価することでバイオマーカーとしての確立を目的とした。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this work is to evaluate the heterogeneity of liver tumor using MRI imaging. Relative tumor enhancement (RTE) value could be a potential biomarker to predict early treatment response. However, it was difficult to detect correlation between RTE and pathological evaluation.

研究分野：分子イメージング

キーワード：MRI バイオマーカー

## 1. 研究開始当初の背景

がん診療において、超早期診断や個別化治療の実現化が期待されている。肝腫瘍に対する治療は、外科的切除術・全身化学療法・IVR(interventional radiology)などがあり、病態により治療法が選択されている。しかし、同じ癌腫であっても腫瘍それぞれで悪性度は違い、治療方針の選択に難渋することも多々ある。画像評価でこれらのバイオマーカーの検出ができれば非侵襲的に治療計画を行うことができると考えられる。本研究では肝腫瘍の造影効果の不均一性を定量的に評価することでバイオマーカーとしての確立を目的とした。

腫瘍の不均一性を評価するためには、分子イメージング手法を基礎とした画像が必要である。MRI において、肝腫瘍の不均一性を評価するために有用な分子イメージングには肝細胞特異性造影剤の造影効果および拡散や磁化移動効果を検出する手法があり、肝細胞特異性造影剤の造影効果は外因的な不均一性、拡散や磁化移動効果は腫瘍の内因的な不均一性を評価することが可能である。申請者らは肝機能を RLE 値(relative liver enhancement ratio)として検出し、肝機能イメージングとして有用な肝細胞特異性造影剤の造影率イメージングを開発した(図 1)。これを応用して肝腫瘍の造影率を RTE 値(relative tumor enhancement ratio)として算出することに成功し、RTE 値が転移性肝癌における早期治療効果判定に有用であることを報告した(図 2)。

この結果から、RTE 値は肝細胞特異性造影剤のトランスポーターである Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP)群の関与あるいは腫瘍組織内の線維性間質の多寡を評価するバイオマーカーとなり得ることが示唆された。また、磁化移動効果を応用した細胞密度イメージングを開発し、ECR 値 ( equivalent cross-relaxation rate ) は腫瘍の細胞壊死を早期検出可能であると共に早期治療効果判定に有用なパラメータであることを報告した。これらの研究成果から、腫瘍細胞壊死や線維化を MRI 画像を用いて評価することで、腫瘍の不均一性に基づいた化学療法の治療効果予測ができるのではないかと考えた。

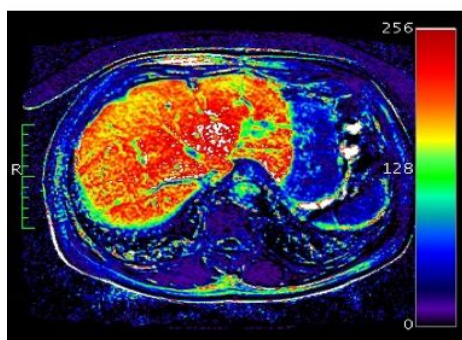


図1 RLE(RTE) image

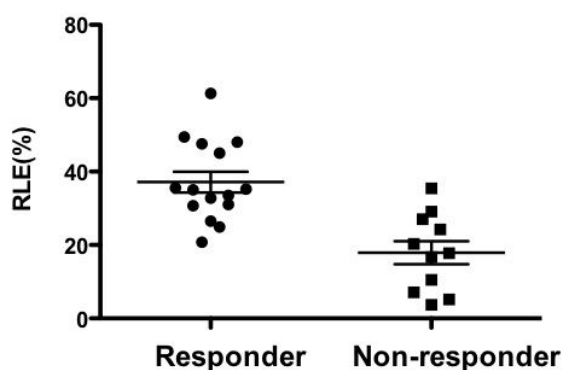


図2 RTE値と化学療法の奏効率

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、分子イメージング手法を基礎とした MRI 画像を用いて不均一性を定量的に評価し、得られた画像情報で早期治療効果予測や治療効果判定を行い、悪性度や予後の評価を行うことである。

### 3. 研究の方法

(1)EOB 造影 MRI を用いた relative tumor enhancement (RTE) と病理組織の対比

肝細胞特異性造影剤 (Gd-EOB-DTPA) の造影率を算出・画像化 (relative liver enhancement (RLE) image) することにより肝機能や肝細胞密度を評価することが可能である。これを応用した腫瘍の造影率 (relative tumor enhancement: RTE) は化学療法への治療効果におけるバイオマーカーとなりうる可能性がある。

この腫瘍の造影率 (RTE) の違いは腫瘍の不均一性にあると予想されたため、病理組織との対比研究を行うこととした。ベータベースを作成後に、RTE を評価した症例の中から手術により腫瘍検体を採取し得た 10 症例について先行的に評価を行った。

a) OATP 群の転移性肝腫瘍の発現についての評価

肝細胞特異性造影剤は OATP を中心としたトランスポーターで肝細胞へ取り込まれることが知られている。また、OATP 群を発現した肝細胞癌は通常の肝細胞癌も比べて、自然経過の中での予後が良いことが知られている。薬剤のトランスポーターである OATP 群を発現した肝細胞癌は薬剤への感受性が高いことも期待される。このことから肝細胞癌については OATP と RTE 値の相関性および OATP 群の発現を認める群と認めない群での治療効果の違いについて解析を行う。

b) 線維性間質の多寡の評価

転移性肝腫瘍、特に大腸癌肝転移においては切除可能性の評価のために肝細胞特異性造影剤を用いた MRI 検査が頻用されている。一部 OATP1B3 を発現する大腸癌の報告も散見されるが、一般的には画像で認識されるほどの OATP1B3 の発現は稀で、腫瘍の造影率と相関する主要因は腫瘍組織内の線維性間質によるものではないかと考えている。腫瘍組織内の OATP 群の発現を免疫染色で確認し、線維性間質を定量的に評価することで、MRI 画像所見との相関を検討する。

(2)大腸癌の原発部位による悪性度の評価

大腸癌の原発部位 (右側・左側) による治療への反応や、予後が違ふことが知られている。これらのことから、肝転移巣においても悪性度の違いを反映して RTE の違いが得られるかを検討した。

### 4. 研究成果

(1) EOB 造影 MRI を用いた relative tumor enhancement (RTE) と病理組織の対比

MRI 撮影画像と病理画像とを照らし合わせて評価した。

a) 転移性肝腫瘍における OATP 群の発現について病理標本から免疫染色を行ったが、転移性肝腫瘍に OATP 群の発現は見られなかった。

b) 病理標本の線維化や壊死・細胞成分を評価して MRI 画像との相関について評価した。当初の仮説では病変の線維成分と相関して、MRI 画像の造影率が反映されるであろうとの予想をしていたが、あらゆる条件でも相関は確認できなかった。

(2)大腸癌の原発部位による悪性度の評価

大腸癌肝転移症例 32 例（左側:24 例、右側:8 例）について腫瘍造影率について検討した。当初は右側大腸由来の肝転移巣の造影率(31.5±7.5%)は左側大腸由来の肝転移巣の造影率(40.9±12.1%)に比べて低いことが示唆された。しかし、症例数を増やして解析を行ったところ、有意差が消失する結果となってしまった。腫瘍の分子学的特徴と画像所見の反映を得ることは困難であった。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 村田慎一、稲葉吉隆、佐藤洋造、長谷川貴章、茶谷祥平、山浦秀和	4. 巻 2
2. 論文標題 腫瘍遺伝子検査のための画像下生検	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 臨床放射線	6. 最初と最後の頁 103-109
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 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------