

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月 20日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591828

研究課題名（和文）MR 拡散強調と水分子輸送関連遺伝子解析による肺癌悪性度の研究

研究課題名（英文）Assessment of diffusion-weighted imaging and genetic analysis related to water molecules of lung cancers

研究代表者

薄田 勝男（USUDA KATSUO）

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：00324046

研究成果の概要（和文）：

肺癌例での原発病変の検出能およびリンパ節転移の正診率は、MR 拡散強調画像が PET-CT より優れていることが判明した。拡散強調画像による胸部の病変の良悪の診断では、拡散強調画像は PET-CT より優れていた。肺癌例における拡散強調画像の signal intensity and distribution は、癌組織の癌細胞量および分布を表していることが判明した。拡散強調画像の ADC 値は、腫瘍の細胞密度（tumor cellular density）と CD31 で表現される血管新生因子と有意な関連があった。

研究成果の概要（英文）：

DWI is superior to PET-CT in detection of primary lesions and nodal assessment of non-small cell lung cancers. DWI is superior to PET-CT in distinguishing benign from malignant pulmonary nodules. DWI signal intensity and distribution can represent the amount of cancer cells and their distribution in the carcinoma. ADC value of DWI is associated with tumor cellular density and angiogenesis expressed by CD31 activity.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,200,000	660,000	2,860,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・胸部外科学

キーワード：呼吸器外科学

1. 研究開始当初の背景

肺癌は術前に正確な進展範囲の把握が困難であることが多く、これまで放射性同位元素を使用せざるもえないPET-CTが用いられてき

たが、スリガラス陰影（GGO）の病変はPET-CTで陰性ないし弱陽性になることが多く、また良性病変でも陽性集積を示すことが少なくなく、質的診断が難しいことも少なくなかった。

細胞の大きい癌細胞では水分子が抑制された動きになることを利用した拡散強調画像は FDG-PET と違って被爆の問題がなく、MR 装置があれば施設を選ばない利点がある。拡散強調画像は、良性・悪性の鑑別診断に関して、FDG-PET と比較し誤陰性率・誤陽性率が低いとの報告がある。拡散強調画像で

ADC (Apparent diffusion coefficient:みかけの拡散係数)は、細胞密度・膜の透過性・細胞性浮腫・膿瘍・出血などを反映しており、悪性病変で低く、良性腫瘍および感染・炎症では高いことが報告されており (森谷ら:臨床放射線53: 178-188, 2008) 、病変の質的診断および治療効果判定に有益とされている。

2. 研究の目的

- (1) 肺癌例で拡散強調画像所見およびADCを検査し、病理学的裏付けを解析する。
- (2) 胸部CT・FDG-PET に拡散強調画像を加えることの意義を明らかにする。
- (3) 肺癌の治療効果の判定において、拡散強調画像の有用性を明らかにする。

3. 研究の方法

- (1) MR 拡散強調画像の撮影条件を検討し、運用をはかる (担当 的場)。
- (2) 肺癌を疑う胸部異常陰影を有する患者の術前検査として、胸部 CT、FDG-PET、およびMR 拡散強調画像の検査を施行し、病変の浸潤範囲を prospective に術前評価する (担当 薄田)。
- (3) 手術の際、肺癌と正常肺の新鮮組織を一部切除し、 -80°C で凍結し、遺伝子解析用に保存する (担当 佐久間)。
- (4) MR 拡散強調画像と切除標本の病理組織所見を比較する。ホリマリン固定パラフィン包埋腫瘍組織を用いて、腫瘍細胞の細胞内水分量・新生血管数・VEGF・AQP・MUC5AC、

および発癌や増殖に關与する種々の蛋白 (Ki67, p53, CEA など) の発現、アポトーシスを検討する。(担当 佐川・上田)。

(5) 切除されたヒト肺癌組織から Laser-Capture Microdissection 法を用いて採取した標本で AQP・MUC5AC の mRNA の発現を PCR にて測定する (担当: 佐久間)。

4. 研究成果

(1) 肺癌例での原発病変の検出能およびリンパ節転移の正診率は、MR 拡散強調画像が PET-CT より優れていることが判明した (Usuda K, et al. Ann. Thorac. Surg. 91: 1689-1695, 2011)。それによると、拡散強調画像による肺癌原発巣の検出は 97%と、PET-CT の 86%に比較し有意に良好であった。拡散強調画像による肺癌の N 因子の正診率は 81%と、PET-CT の 71%に比較し良好な傾向があったが有意とはいえなかった。リンパ節転移陽性病変に対する拡散強調画像の感度は 75%と、PET-CT の 48%に比較し有意に良好であった。リンパ節転移陰性病変に関する拡散強調画像の特異度は 99%と、PET-CT の 97%と同様であった。リンパ節転移の有無に関する拡散強調画像の正診率は 95%と、PET-CT の 90%に比較し有意に良好であった。拡散強調画像の ADC 値と PET-CT の maximum standardized uptake value (SUV max) との間には、弱い逆相関関係が判明した。

(2) 胸部の悪性病変の ADC 値 ($1.27 \pm 0.35 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$) は、良性病変のそれ ($1.66 \pm 0.58 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$) に比較し有意に低値であった。胸部の悪性病変の SUVmax 値 (6.84 ± 6.13) は、良性病変のそれ (3.89 ± 4.04) に比較し高値であったが有意とはいえなかった。肺癌の ADC 値 ($1.27 \pm 0.33 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$) は、良

性病変のそれに比較し有意に低値であった。肺癌の SUVmax 値(6.74±6.06)は、良性病変のそれに比較し高値であったが有意とはいえなかった。胸部病変に対する拡散強調画像の感度・正診率は、PET-CTのそれらに比較し有意に良好で、特異度は同様であった。拡散強調画像による胸部の病変の良悪の診断では、拡散強調画像は PET-CT より優れていた (British J Surgery 投稿中)。

(3) 肺癌例における拡散強調画像の signal intensity and distribution は、癌組織の癌細胞量および分布を表していることが判明し報告した (Clinical Imaging : in press)。

(4) 拡散強調画像の ADC 値は、腫瘍の細胞密度 (tumor cellular density) と CD31 で表現される血管新生因子と有意な関連があることが示され報告した (J Kanazawa Med Univ 2011 : in press)。

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 3 件)

- ①. Usuda K, Zhao XT, Sagawa M, Matoba M, Kuginuki Y, Ueda Y, Sakuma T. Diffusion-weighted imaging is superior to PET in the detection and nodal assessment of lung cancers. Ann. Thorac. Surg. 2011,91: 1689-1695. 査読有
- ②. Usuda K, Zhao XT, Sagawa M, Aikawa H, Ueno M, Tanaka M, Machid Y, Matoba M, Ueda Y, Sakuma T. Diffusion-weighted imaging (DWI) signal intensity and distribution represents the amount of cancer cells and their distribution in

primary lung cancer. Clinical Imaging, 2011,91:1689-1695. 査読有

- ③. Usuda K, Sagawa M, Aikawa H, Ueno M, Tanaka M, Machida Y, Zhao XT, Ueda Y, Higashi K, Sakuma T. Correlation between glucose transporter-1 expression and 18-fluoro-2-deoxy-glucose uptake on positron emission tomography in lung cancer. Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg. 58: 405-410, 2010, 58:405-410. 査読有

[学会発表] (計 11 件)

- ①. 趙希彤、薄田勝男、佐川元保、相川広一、上野正克、田中 良、町田雄一郎、上田善道、佐久間勉. 肺癌の MR 拡散強調画像所見に対する病理学及び免疫染色所見の検討. 第 52 回日本肺癌学会総会. 2011.11.4, 大阪市. (大阪国際会議場)
- ②. 薄田勝男、佐川元保、相川広一、上野正克、田中 良、町田雄一郎、Zhao XiTong, 的場宗孝、上田善道、佐久間勉. 肺癌例での EGFR 遺伝子変異と MR 拡散強調画像・FDG-PET・病理所見との比較検討. 第 52 回日本肺癌学会総会. 2011.11.3. 大阪市. (大阪国際会議場)
- ③. Usuda K, Sagawa M, Zhao XT, Aikawa H, Ueno M, Tanaka M, Machida Y, Matoba M, Ueda Y, Sakuma T. Comparative study of diffusion-weighted magnetic resonance imaging and FDG-PET to detect lung cancer and its nodal involvement. European Congress of Radiology. 2011. 3. 4. Vienna. (Austria Center Vienna)
- ④. 田中 良、薄田勝男、上野正克、町田雄一郎、相川広一、的場宗孝、佐川元保、佐久間勉. 肺癌の術前 N 因子診断において胸部 MR 拡散強調画像が FDG-PET より有用であった 5 症例の検討. 第 51 回日本肺癌

学会総会. 2010. 11. 4, 広島市. (広島国際会議場)

⑤. 薄田勝男, 佐川元保, 相川広一, 上野正克, 田中 良, 町田雄一郎, Xi Tong Zhao, 的場宗孝, 上田善道, 佐久間勉. 胸部病変に対する MR 拡散強調画像の有用性の検討. 第 51 回日本肺癌学会総会. 2010. 11. 3, 広島市. (広島国際会議場)

⑥. 薄田勝男, 趙希彤, 佐川元保, 相川広一, 上野正克, 田中良, 町田雄一郎, 佐藤智美, 的場宗孝, 上田善道, 佐久間勉. 肺癌の病期診断に対する MR 拡散強調画像と FDG-PET の有用性の検討. 第 27 回日本呼吸器外科学会総会, 2010. 5. 14, 仙台市. (仙台国際センター)

⑦. 趙希彤, 薄田勝男, 佐川元保, 相川広一, 上野正克, 田中良, 町田雄一郎, 上田善道, 的場宗孝, 佐久間勉. 肺癌例における MR 拡散強調画像所見に対する病理学所見の検討. 第 27 回日本呼吸器外科学会総会, 2010. 5. 14, 仙台市. (仙台国際センター)

⑧. 薄田勝男, 趙希彤, 佐川元保, 相川広一, 上野正克, 田中良, 町田雄一郎, 佐藤智美, 的場宗孝, 上田善道, 佐久間勉. 肺癌例の MR 拡散強調画像の信号パターンの画像解析. 第 27 回日本呼吸器外科学会総会, 2010. 5. 13, 仙台市. (仙台国際センター)

⑨. 佐藤智美, 町田雄一郎, 上野正克, 田中 良, 相川広一, 薄田勝男, 田中聡子, 佐川元保, 佐久間勉. 術前胸部 MRI 拡散強調画像が乳癌の肺転移診断に有用であった 1 例. 第 27 回日本呼吸器外科学会総会, 2010. 5. 13, 仙台市. (仙台国際センター)

⑩. 相川広一, 薄田勝男, 田中 良, 町田雄一郎, 上野正克, 佐川元保, 佐久間勉. MRI 拡散強調画像が術前リンパ節転移

の評価に有益であった肺癌切除例の 1 例. 第 27 回日本呼吸器外科学会総会, 2010. 5. 13, 仙台市. (仙台国際センター)

⑪. 薄田勝男, 佐川元保, 相川広一, 上野正克, 田中 良, 町田雄一郎, 的場宗孝, 上田善道, 佐久間勉. 肺病変に対する MR 拡散強調画像の検討. 第 50 回日本肺癌学会総会. 2009. 11. 12, 東京都. (京王プラザホテル)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

薄田 勝男 (USUDA KATSUO)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号: 00324046

(2) 研究分担者

上田 善道 (UEDA YOSHIMICHI)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号: 50271375

的場 宗孝 (MATOBA MUNETAKA)
金沢医科大学・医学部・准教授
研究者番号: 90288308

佐川 元保 (SAGAWA MOTOYASU)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号: 70292274

佐久間 勉 (SAKUMA TSUTOMU)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号: 90215674