

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07569

研究課題名(和文)細胞形態を可視化する先進的MRIによる脳腫瘍診断法の開発

研究課題名(英文)Development of advanced MRI for brain tumor assessment visualizing cell morphology

研究代表者

吉浦 敬 (Yoshiura, Takashi)

鹿児島大学・医歯学域医学系・教授

研究者番号：40322747

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：細胞形態の評価を目指し、先進的な拡散強調MRIであるdouble diffusion encoding (DDE)法の臨床MRI装置への実装・最適化を行い、データ解析環境を確立した。また、脳腫瘍の微小構造の特徴づけと鑑別診断における有用性を検討した。病理学的に細長い細胞から成る髄膜腫では、細胞形態が多形性を示す膠芽腫に比べ有意に高いmicroFAを認め、DDEによるmicroFAが腫瘍細胞の形態を反映する可能性が示された。転移性脳腫瘍と膠芽腫の鑑別における有用性も示された。一方、中枢神経原発悪性リンパ腫と膠芽腫の鑑別における有用性は示されず、さらなる検討と技術の改善が必要と結論された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、腫瘍細胞の形態という、これまで注目されなかった腫瘍の特徴に着目し、先進的な拡散強調MRIの技術を用いて非侵襲的に評価することで、新たなバイオマーカーとして利用できる可能性を示した、非常に新規性の高い研究である。脳腫瘍は、依然として難治な疾患であり、診断・治療技術の進歩が望まれている。本研究では、脳腫瘍の鑑別診断における有用性を示したが、今後さらに研究を進め、治療効果や予後予測などへの応用が確立できれば、さらに大きな社会的な意義を持つ。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to establish a non-invasive method for evaluating the cell morphology in brain tumors. We introduced and optimized double diffusion encoding (DDE) MRI to a clinical MRI scanner, and developed computer applications for calculating maps of microscopic FA (microFA), which is a quantitative metric for diffusion anisotropy within a microscopic domain. microFA was significantly higher in meningioma, which consists of cells with elongated shape than glioblastoma, which has round or irregular-shaped cells, suggesting that microFA derived from DDE MRI can reflect the morphology of tumor cells. microFA was shown useful for differentiating brain metastasis from glioblastoma, but appeared to be less useful for differentiating malignant lymphoma from glioblastoma. This study suggested that DDE MRI may provide valuable information regarding tumor cell morphology, but warranted further technical improvements.

研究分野：放射線医学

キーワード：MRI 脳腫瘍 拡散強調画像 細胞形態 拡散異方性

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腫瘍の最終的な診断は、病理組織所見に基づいて行われる。病理学的診断の基本であるヘマトキシリン・エオジン染色では、まず、細胞の大きさや形状などの形態的特徴が評価される。細胞の形態的特徴は、腫瘍の種類により様々で、診断の手掛かりを与える。また、腫瘍細胞の形態は、浸潤などの腫瘍の振る舞いとも深く関連する。近年、上皮細胞が細胞極性や周囲との細胞接着を失い間葉系細胞様に変化する上皮間葉転換 (EMT) と呼ばれる現象が注目され、癌の浸潤や転移との関連が明かになりつつあるが、同様の現象はグリオーマでも報告され、EMT 様変化により腫瘍細胞が細長く変化することが示されている。また、グリオーマの最も重要な遺伝子変異である IDH 変異を導入することで、腫瘍細胞の形態が変化することも報告されている。以上のように、細胞形態は脳腫瘍の診断、予後や遺伝子変異の新しいバイオマーカーになる可能性がある。磁気共鳴画像 (MRI) は、非侵襲的な画像診断法として、腫瘍の診断に広く用いられている。MRI による脳腫瘍の診断は、主に病変の位置や形状に加え、病変内部の信号強度やその空間的パターンに基づいて、視覚的かつ経験的に行われている。従来の MRI の信号強度やそのパターン、造影剤による増強効果などは、主に間質や血管など細胞外の構造を反映しており、腫瘍細胞自体の寄与は実は非常に小さい。これまで、細胞形態を画像化する MRI は確立していない。

2. 研究の目的

(1) 細胞形態の評価を行うための先進的な拡散強調 MRI を臨床 MRI 装置に実装・最適化し、その解析環境を確立する。

(2) 先進的拡散強調 MRI により推定された腫瘍細胞形態指標が、脳腫瘍の鑑別診断、悪性度や予後の推定、遺伝子変異の推定におけるバイオマーカーになり得るかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 細胞形態を反映し得る拡散強調画像法として、double diffusion encoding (DDE) 法のパルスシーケンスを臨床用 3T MRI 装置に実装し、最適化した。同時に、細胞形態を反映し得る画像指標として、ボクセル内の微小領域の拡散異方性を示す、microscopic fractional anisotropy (μ FA) を計算するソフトウェアを開発した。

(2) 病理学的に細長い細胞が束状に配列する髄膜腫と、細胞形態が多形性を示す膠芽腫を比較することで、 μ FA が腫瘍細胞形態を含めた組織微小構造を反映することを検証した。44 症例 (平均年齢 68.0 ± 12.4 歳) の膠芽腫と 42 症例 (平均年齢 65.5 ± 13.7 歳) の髄膜腫を DDE-MRI を用いて撮影し、腫瘍内の充実成分における平均 FA および平均 μ FA を比較した。

(3) 中枢神経原発悪性リンパ腫は、small round cell tumor の病理を示し、比較的小さな円形の細胞が密に増生する。一方、膠芽腫は不整形の細胞からなり、これらの細胞形態の特徴に基づいて両者を鑑別できるかを検討した。病理学的に診断された 55 症例 (平均年齢 68.1 ± 12.4 歳) の膠芽腫と 13 症例 (平均年齢 70.4 ± 10.7 歳) の中枢神経原発悪性リンパ腫を DDE-MRI を用いて撮影し、腫瘍内の充実成分における平均 ADC、平均 FA および平均 μ FA を比較した。

(4) 膠芽腫と転移性脳腫瘍の鑑別診断における DDE-MRI 法の脳腫瘍の有用性を検討した。同時に、ADC の拡散時間依存性から組織内微小構造の空間的スケールを反映する情報を得られる time-dependent diffusion MRI (TDdMRI) の有用性についても検討した。対象は病理学的に診断された膠芽腫 74 症例 (平均年齢 69 ± 13 歳) と転移性脳腫瘍 28 症例 (平均年齢 67 ± 10 歳)。従来の ADC に加え、DDE 法から得られる μ FA と TDdMRI から得られる ADC の変化 (cADC) および変化率 (rcADC) を 2 腫瘍群間で比較した。

4. 研究成果

(1) DDE パルスシーケンスの臨床用 MRI 装置への実装・最適化と解析ソフトウェアの開発
DDE-MRI 法のパルスシーケンスを臨床用 3T MRI 装置に実装した。このシーケンスでは、正 20 面体の 12 の頂点の方向に第 1 の MPG を加え、そのそれぞれについて、第 2 の MPG を、第 1 の MPG と同方向および直行する 5 方向に加える (合計 72 方向および b_0)。第 1 と第 2 の MPG が同方向と直行する場合の信号強度変化から、ボクセル内の微小領域の拡散異方性である μ FA を計算することができた。

(2) 髄膜腫と膠芽腫を用いた μ FA の有用性の検証 (図 1)

髄膜腫の FA は glioblastoma より有意に高値であった (0.219 ± 0.093 vs. 0.155 ± 0.085 ; $P = 0.0003$)。一方、 μ FA の比較でも、meningioma の μ FA は glioblastoma より有意に高値であった (0.655 ± 0.151 vs. 0.400 ± 0.147 ; $P < 0.0001$)。2 つの腫瘍を区別する診断能を ROC 解析で評価した結果、 μ FA の area under the ROC curve (AUC) (0.884) は、FA の AUC (0.722) より有意に高値であった ($P=0.0018$)。以上の結果から、DDE-MRI から得られる μ FA は、従来の FA に比べより敏感に腫瘍組織の微小構造の違いを反映することと同時に、 μ FA が腫瘍細胞の形態を反映する可能性が示された。

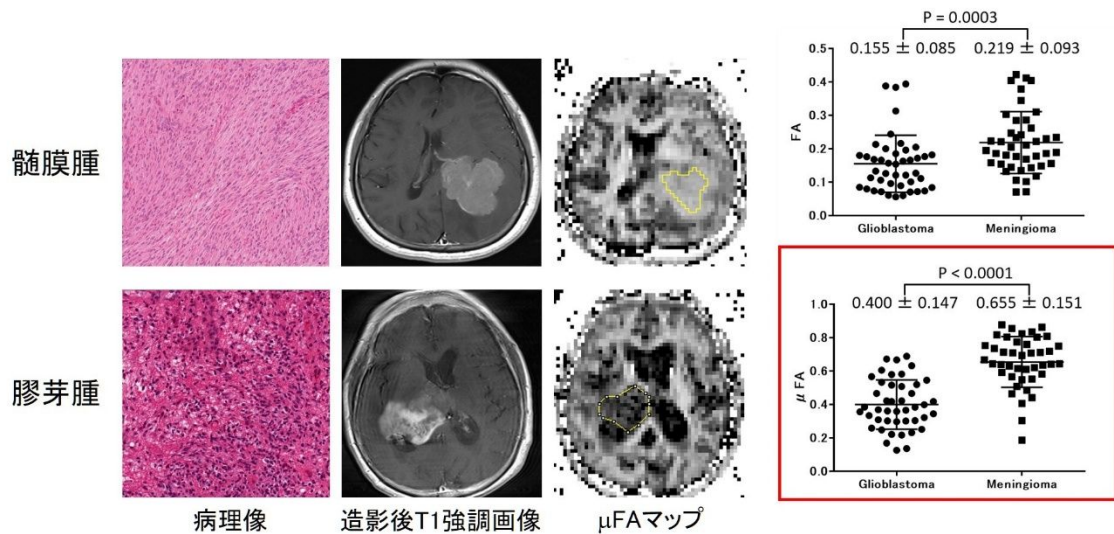


図1 髄膜腫と膠芽腫のFAおよびμFAの比較

(3) μFAの中中枢神経原発悪性リンパ腫と膠芽腫の鑑別における有用性の検討

中枢神経原発悪性リンパ腫のADCは膠芽腫より有意に低値であった (0.915 ± 0.154 vs. 1.232 ± 0.273 ; $P < 0.001$)。FAは両者に有意差を認めなかった (0.217 ± 0.160 vs. 0.161 ± 0.084 ; $P = 0.44$) が、一方、μFAは、中枢神経原発悪性リンパ腫が膠芽腫より有意に高値であった (0.512 ± 0.143 vs. 0.415 ± 0.157 ; $P < 0.045$)。2つの腫瘍を区別する診断能をROC解析で評価した結果、ADC、FA、μFAのAUCは、それぞれ0.837、0.570、0.680であった。以上の結果から、DDE-MRIから得られるμFAの中中枢神経原発悪性リンパ腫と膠芽腫の鑑別における役割は限られていると考えられた。中枢神経原発悪性リンパ腫と膠芽腫は、病理学的に細胞形態が異なるが、DDEによるμFAでの鑑別が難しかったのは、細胞外の拡散の影響が考えられた。

(4) μFAの転移性脳腫瘍と膠芽腫の鑑別における有用性の検討 (図2)

ADCは2群間で有意差が見られなかったが、μFAは膠芽腫に比べ脳転移で有意に高く (0.472 ± 0.148 vs. 0.371 ± 0.134 ; $P = 0.0014$)、cADCとrcADCもそれぞれ膠芽腫に比べ脳転移で有意に高かった (0.25 ± 0.12 vs. 0.14 ± 0.03 および $P < 0.0001$, 23.6 ± 9.4 vs. 14.5 ± 5.7 , いずれも $P < 0.0001$)。ROC解析から得られるAUCは、μFAで0.705、cADCとrcADCでは0.890および0.834であった。以上の結果から、DDE-MRIから得られるμFAは膠芽腫と転移性脳腫瘍の鑑別に有用と考えられた。また、TddMRIによるcADCとrcADCも両者の鑑別に有用と考えられた。

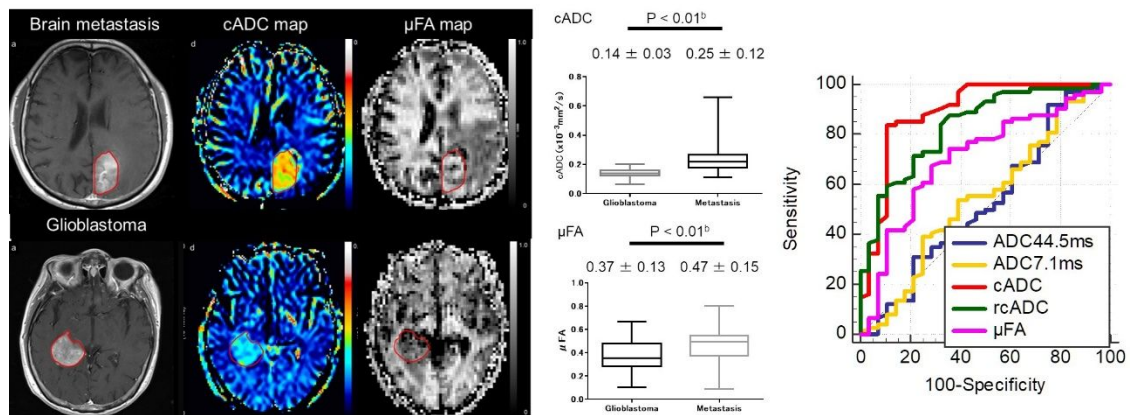


図2 転移性脳腫瘍と膠芽腫のμFAおよびIDdMRI指標の比較

3年間の本研究の成果から、DDE法から得られるμFAは、脳腫瘍の鑑別のための有用かつ実用的な画像マーカーとなり得ることを明らかにすることができた。一方、μFAが腫瘍細胞の形態をどの程度正確に反映しているか、については、今後のさらなる検証が必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kamimura K, Kamimura Y, Nakano T, Hasegawa T, Nakajo M, Yamada C, Akune K, Ejima F, Ayukawa T, Ito S, Nagano H, Takumi K, Nakajo M, Uchida H, Tabata K, Iwanaga T, Imai H, Feiweier T, Yoshiura T	4. 巻 23
2. 論文標題 Differentiating brain metastasis from glioblastoma by time-dependent diffusion MRI.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Imaging	6. 最初と最後の頁 75
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40644-023-00595-2	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 該当する

1. 著者名 Kamimura K, Nakano T, Hasegawa T, Nakajo M, Yamada C, Kamimura Y, Akune K, Ejima F, Ayukawa T, Nagano H, Takumi K, Nakajo M, Higa N, Yonezawa H, Hanaya R, Kirishima M, Tanimoto A, Iwanaga T, Imai H, Feiweier T, Yoshiura T	4. 巻 23
2. 論文標題 Differentiating primary central nervous system lymphoma from glioblastoma by time-dependent diffusion using oscillating gradient.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Imaging	6. 最初と最後の頁 114
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40644-023-00639-7	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 該当する

1. 著者名 Kamimura K, Nakajo M, Gohara M, Kawaji K, Bohara M, Fukukura Y, Uchida H, Tabata K, Iwanaga T, Akamine Y, Keupp J, Fukami T, Yoshiura T	4. 巻 32(5)
2. 論文標題 Differentiation of hemangioblastoma from brain metastasis using MR amide proton transfer imaging.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neuroimaging	6. 最初と最後の頁 920-929
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jon.13019	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 該当する

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 4件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Kamimura K, Nakano T, Hasegawa T, Nakajo M, Uchida H, Iwanaga T, Imai H, Yoshiura T
2. 発表標題 Differentiation of brain metastasis and glioblastoma by time-dependent DWI: diagnostic performance and comparison of extravascular extracellular space.
3. 学会等名 The 82nd Annual Meeting of Japan Radiological Society
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kamimura K, Nakano T, Hasegawa T, Nakajo M, Uchida H, Iwanaga T, Imai H, Yoshiura T
2. 発表標題 Differentiation of glioblastoma and brain metastasis by advanced diffusion MRI parameters.
3. 学会等名 The 51st annual meeting of the Japanese Society for Magnetic Resonance in Medicine
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kamimura K, Nakano T, Hasegawa T, Nakajo M, Takumi K, Iwanaga T, Feiweier T, Imai H, Yoshiura T
2. 発表標題 Not ADC but advanced diffusion MRI parameters can differentiate brain metastases from glioblastomas.
3. 学会等名 Radiological Society of North America's 109th Scientific Assembly and Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上村 清央、中野 翼、長谷川 知仁、米澤 大、岩永 崇、今井 広、吉浦 敬
2. 発表標題 時間依存性拡散強調MRIのIMPULSEDモデル解析による脳腫瘍微小構造評価の初期経験
3. 学会等名 第53回日本神経放射線学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 吉浦 敬
2. 発表標題 脳MRI最近の進歩：拡散強調画像を中心に
3. 学会等名 第116回MR研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉浦 敬
2. 発表標題 脳神経画像の最先端 拡散強調MRIを中心に
3. 学会等名 第3回富山脳神経画像研究会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 吉浦 敬
2. 発表標題 脳拡散MRI - 最近の進歩 -
3. 学会等名 第7回香川MRI研究会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Kamimura K
2. 発表標題 The clinical application of time-dependent diffusion MRI: differentiation of brain tumors.
3. 学会等名 The 51st annual meeting of the Japanese Society for Magnetic Resonance in Medicine
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上村 清央
2. 発表標題 脳腫瘍の拡散強調画像 新しい試み
3. 学会等名 第53回日本神経放射線学会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Kanimura K, Nakajo M, Bohara M, Uchida H, Iwanaga T, Imai H, Yoshiura T
2. 発表標題 Comparison of primary central nervous system lymphoma and glioblastoma: Quantitative analysis using double-diffusion-encoding MRI
3. 学会等名 第81回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kanimura K, Nakajo M, Bohara M, Fukukura Y, Uchida H, Iwanaga T, Feiweier T, Imai H, Yoshiura T
2. 発表標題 Advanced diffusion-weighted imaging for differentiating between glioblastoma and primary central nervous system lymphoma
3. 学会等名 ISMRM-ESMRMB & ISMRT 31st Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉浦 敬
2. 発表標題 これからの脳腫瘍MRI
3. 学会等名 第49回日本磁気共鳴医学会大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上村 清央
2. 発表標題 神経領域の拡散強調像～最近の進歩～
3. 学会等名 第70回九州MRI研究会
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	上村 清央 (Kamimura Kiyohisa) (30593652)	鹿児島大学・医歯学域鹿児島大学病院・講師 (17701)	
研究分担者	中條 正典 (Nakajo Masanori) (60727171)	鹿児島大学・鹿児島大学病院・特任助教 (17701)	
研究分担者	熊澤 誠志 (Kumazawa Seiji) (50363354)	北海道科学大学・保健医療学部・教授 (30108)	

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		
ドイツ	Siemens Healthcare GmbH		