

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07618

研究課題名（和文）拡散MRIによる新たな乳がん予後予測因子としてのイメージングバイオマーカーの構築

研究課題名（英文）Imaging Biomarkers as New Predictors of Breast Cancer Prognosis Using Diffusion MRI

研究代表者

飯間 麻美（Iima, Mami）

京都大学・医学研究科・特定講師

研究者番号：60748797

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：拡散MRI定量値と乳がんの分子生物学的因子や病理学的因子、予後などの臨床情報を関連付けることにより、予後などの予測に有用なイメージングバイオマーカーを探索した。複数のマウス腫瘍モデルを用いて、拡散MRIパラメータのshifted ADCやADC変化率がN/C比やKi67標識率と相関することを示し、また抗PD-1抗体治療・非治療群の比較検討により腫瘍のアポトーシスの可能性や腫瘍の種類による治療反応の違いも示唆された。臨床研究では異なる種類の高解像度拡散強調像の比較検討を行い、また非ガウス拡散モデルを用いて算出された定量値（Kurtosis）が転移予測バイオマーカーとなる可能性を示し、論文化した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マウス腫瘍モデルにおいてshifted ADCやADC変化率がN/C比やKi67標識率と相関することを示し、拡散MRI定量値ががんにおける病情報の一部推測可能であることが示唆された。非ガウス拡散の定量値であるK値が高い乳がん患者群でDDFS（無遠隔転移生存期間）が短かったことは、K値が乳がんの予後予測可能なバイオマーカーとなり得ることを示唆する。また異なる拡散強調像（SPEN、SS-EPI、RESOLVE）を用いた評価では、異なる撮影技術が乳房病変の可視性に及ぼす影響を検証し、より高解像度で病変を詳細に評価可能であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：By correlating quantitative values from diffusion MRI with clinical information, such as molecular-biological and pathological factors, we explored imaging biomarkers that are versatile in clinical practice and useful for predicting prognosis. Using several mouse tumor models, we demonstrated that diffusion MRI parameters, such as ADC shift and ADC change rate, correlate with the N/C ratio and Ki67 labeling rate. We also explored the potential for tumor apoptosis and differences in therapeutic effects by tumor type by comparing groups treated with an anti-PD-1 antibody to untreated groups. In clinical studies, we compared several types of high-resolution diffusion-weighted images and showed that the quantitative value (kurtosis) calculated using a non-Gaussian diffusion model could be a biomarker for predicting metastasis.

研究分野：放射線診断学

キーワード：拡散MRI 乳がん 予後予測

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

乳がんは女性における悪性腫瘍罹患率のトップであり、乳がんの個別化治療が進む中、適切な治療法を選択するために新たな画像診断法の開発を行うことは重要であると考えられる。拡散 MRI は乳房病変の診断精度の向上のために広く応用されている。拡散 MRI から得られる見かけの拡散係数 (Apparent Diffusion Coefficient) や微小灌流を評価可能な IVIM (IntraVoxel Incoherent Motion)、非ガウス拡散 MRI などのさまざまな定量値を用いて造影剤を使用せずとも生体内組織の微細構造を評価可能である。

2. 研究の目的

本研究では拡散 MRI から様々な定量値を算出し、乳がんの病理学的因子やサブタイプを始めとする分子生物学的因子と関連付けることにより、臨床において汎用性の高い予後などの予測に有用なイメージングバイオマーカーとなるか前臨床研究、臨床研究において探索した。

また病変の詳細な評価に有用な高分解能 DWI (1) は位相エンコード (PE) 方向に沿った歪み、脂肪/水クロストーク、および他のフィールド非最適性の影響を受ける。これらの課題に対処するために、最近 SPEN (spatiotemporal encoding) DWI が開発された (2)。特殊な送信パルスを使用することで DWI 特有の歪みを低減することができるため、本研究では SPEN、従来の SS-EPI (Single shot echo planar imaging)、高解像度 RESOLVE (Readout Segmentation of Long Variable Echo-trains(1)) の 3 種類の DWI 法の臨床的有用性を検討することも目的とした。

3. 研究の方法

本研究は腫瘍マウスモデルを用いた前臨床研究と、乳がん患者を対象とした臨床研究により構成される。

前臨床研究

・ B16 tumor xenografts model を使用し、異なる拡散時間 (9ms、27.6ms) で計測した shifted ADC (b 値=200, 1500s/mm²) と shifted ADC 変化率を算出した。これらのパラメータが、腫瘍細胞の N/C 比や Ki67 標識率など、腫瘍の増殖能などを反映するかどうかが検討し、IVIM フィッティング法を用いて拡散 MRI の灌流が IVIM 定量値にどのように影響するかも検討した。さらに、血管内皮細胞上に発現する CD31 染色による血管数や血管面積との相関を評価した。

・ 4T1、C26 tumor xenografts model において、抗 PD-1 抗体治療を施した腫瘍マウスモデルで、治療群と無治療群の DWI/IVIM パラメータ値を比較した。

臨床研究

・ 予後予測評価：乳がんと診断された 101 人の患者 (平均年齢 60.0 歳、28~88 歳) を対象に、IVIM パラメータ (微小灌流の体積割合 [fIVIM] および擬似拡散係数 [D*]) と非ガウス拡散パラメータ (b 値 0 s/mm² での理論的見かけの拡散係数 [ADC0] と尖度 [K]) は、最大 2500 s/mm² までの 16 の b 値を含む拡散強調像を撮影し、算出された。変化した ADC 値 (sADC200-1500) および標準 ADC 値 (ADC0-800) の算出も行った。Kaplan-Meier 法を用いて DDFS (Distant Disease Free Survival: 無遠隔転移生存期間) の解析を行い、ログランク検定で比較した。単変量 Cox 比例ハザードモデルを使用して、各パラメータと DDFS との関連を評価した。

・ DWI 評価：乳房病変の精査のために SPEN、RESOLVE を含めた MRI の撮像が行われた 65 人の女性を対象とした。44 病変に対し解析を実施した (悪性 36 例、良性 8 例)。撮像装置には 3TMRI (MAGNETOM Prisma, Siemens Healthineers, Germany) の 18-channel breast coil を使用した。3 名の乳腺放射線科医と 2 名の医学生が、各 DWI における病変の Conspicuity を 5 段階の半定量的スコアで評価した (4 Excellent ; 3 Good ; 2 Average ; 1 Poor ; 0 Not visible)。乳腺放射線科医は病変の形態と分布に基づく乳房 DWI の修正 BI-RADS lexicon も評価した。ADC 値については、参照基準として典型的な悪性・良性乳房病変とほぼ同等の拡散係数 (ADC) 値を示す 10%、14%、18%、25%、40% Polyvinylpyrrolidone (PVP) が格納された乳房専用ファントムを用いて、各 DWI における見かけの ADC 値を測定した。また、乳房病変のうち、悪性病変についても ADC 値を測定した。Conspicuity に関する判定量的スコアおよび ADC 値につき、3 種類の撮像法間で比較を行った。

4. 研究の成果

前臨床研究

・ B16 tumor xenografts model : 異なる拡散時間 (9ms、27.6ms) で算出した shifted ADC (b 値=200, 1500s/mm²) と、shifted ADC 変化率が N/C 比や Ki67 標識率と相関することを学会発表した。拡散 MRI の微小灌流を反映する IVIM フィッティング法がどのように IVIM 定量値に影響を及ぼすか、またフィッティングの最適化についても検討し学会発表した。CD31 染色からえられる血管数や血管面積と拡散 MRI 定量値との相関についても検討したが、検討数も多くなく、IVIM 定量値

と灌流情報との有意な相関があるかどうかに関する結論は得られていない(3)。

・4T1、C26 tumor xenografts model：抗 PD-1 抗体治療を施した腫瘍マウスモデルで、治療群と無治療群の DWI/IVIM パラメータを比較し、抗 PD-1 抗体治療後の微小灌流の減少が示唆された。CT26 モデルでは治療群の腫瘍が無治療群に比べて有意に低い fIVIM を示し、4T1 モデルでは S index が低く ADC 値が高い傾向を示したが、統計学的有意差は見られなかった(4)。これらの結果は抗 PD-1 抗体治療による腫瘍のアポトーシスの可能性や腫瘍の種類による治療反応の差が示唆される。

臨床研究

・予後予測評価：観察期間の中央値は 80 ヶ月（範囲 35～92 ヶ月）であった。101 名中、12 名（11.9%）が遠隔転移を発症し、転移までの中央時間は 79 ヶ月（範囲 10～92 ヶ月）であった。Kaplan-Meier 分析では、 $K > 0.98$ の群は $K \leq 0.98$ の群に比べて DFS（無遠隔転移生存期間）が有意に短かった（ $P = 0.04$ ）。Cox 回帰分析では、 K と無遠隔転移生存期間との間に統計的関連が示された（ $P = 0.05$ ）。非ガウス拡散は乳がんの予後と関連があると考えられる。高い K 値は遠隔転移のリスクが高い患者を特定するためのマーカーとなる可能性があり、治療方針に役立つ可能性がある(5)。

・DWI 評価：DWI 上の病変の形態と分布についての三人の読影者間の一致率(Kappa)は fair-substantial であった(0.34-0.78)。放射線科医、医学生共に、SPEN では従来の DW と比較して病変の Conspicuity の平均スコアが有意に高かった。3 名の放射線科医の RESOLVE スコアは従来の DWI および SPEN のスコアよりも有意に高値であった。一方、2 名の医学生の Conspicuity に関するスコアは、SPEN、RESOLVE、SS EPI の順に低くなった。SS EPI と RESOLVE の間には有意差はなかった。放射線科医と医学生の結果を比較すると、放射線科医の方が医学生よりも RESOLVE のスコアが有意に高かった。ファントム内の異なる濃度領域の ADC 値は、10%、14%、18%、25%、40% Polyvinylpyrrolidone (PVP) 間で有意差を示さなかった。しかし、乳房悪性病変における SPEN の ADC 値は、従来の DWI と RESOLVE の両方に比べて有意に低かった。Conspicuity に関するスコアについては、放射線科医の評価では RESOLVE が SPEN より優れていたが、医学生の評価では SPEN が最も優れるとなり相違がみられた。これは、放射線科医と学生の病変形態評価の差に起因すると考えられる。学生は形態よりもコントラストを重視する傾向にあるのかもしれない。また、乳房ファントムの ADC 値には大きな差はなかったが、病変の ADC 値はプロトコールごとに異なっていた。これは本研究で使用した TE、b 値、ボクセルサイズや拡散時間など撮影条件に違いが生じたことに起因すると考えられる(6,7)。

1. Kishimoto AO, Kataoka M, Iima M. Evaluation of malignant breast lesions using high-resolution readout-segmented diffusion-weighted echo-planar imaging : comparison with pathology. Magn Reson Med Sci. 2021;20:204-215.
2. Otikovs M, Nissan N, Furman-Haran E, et al. Diffusivity in breast malignancies analyzed for $b > 1000$ s/mm² at 1 mm in-plane resolutions : Insight from Gaussian and nonGaussian behaviors. J Magn Reson Imaging. 2021;53:1913-1925.
3. Takishima H, Iima M, Someya Y, Imai H, Bihan DL, Nakamoto Y. Effects of fitting methods on IVIM parameter estimates in a melanoma xenograft model. The 7th Annual Meeting of the ISMRM Japan Chapter JPC-011 2022 年 9 月.
4. Sawako Hayami, Mami Iima, Tomomi Nobashi, Yuko Someya, Hirohiko Imai, Denis LeBihan, Yuji Nakamoto. Effectiveness of DW/IVIM MRI parameters in evaluating anti-PD-1 antibody treatment response in xenograft models. the 8th ISMRM-Japanese Chapter Annual Scientific Meeting JPC-005 2023 年 9 月.
5. Honda M, Iima M, Kataoka M, et al. Biomarkers Predictive of Distant Disease-free Survival Derived from Diffusion-weighted Imaging of Breast Cancer. Magn Reson Med Sci. 2022; doi: 10.2463/mrms.mp.2022-0060.
6. Rena Nakayama, Mami Iima, Masako Kataoka, Maya Honda, Martin Otikovs, Noam Nissan,

Lucio Frydman, Yuta Urushibata, Rie Ota, Aika Okazawa, Masakazu Toi, Yuji Nakamoto. High-resolution DWI in the breast by Spatiotemporal encoding (SPEN): clinical utility in comparison with SS-EPI and RESOLVE. ISMRM & ISMRT 32nd Annual Meeting, Toronto, Canada 2023年6月.

7. 中山 怜那, 飯間 麻美, 片岡 正子, 本田 茉也, Otikovs Martins, Nissan Noam, Frydman Lucio, 漆畑 勇太, 岡澤 藍夏, 辻 和貴, 戸井 雅和, 中本 裕士. Spatiotemporal encoding (SPEN) による DWI の 臨床的有用性 : 経験度に基づく解析結果について. doi: 10.2463/jjmr.2024-1811.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Iima Mami	4. 巻 23
2. 論文標題 Development of a New Cancer Diagnostic Method Using Diffusion MRI	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of The Society of Japanese Women Scientists	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） 10.5939/sjws.230004	査読の有無 無
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 中山 怜那, 飯間 麻美, 片岡 正子, 本田 茉也, Otikovs Martins, Nissan Noam, Frydman Lucio, 漆畑 勇太, 岡澤 藍夏, 辻和 貴, 戸井 雅和, 中本 裕士	4. 巻 -
2. 論文標題 Spatiotemporal encoding (SPEN) による DWI の 臨床的有用性: 経験度に基づく解析結果について	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 日本磁気共鳴医学会雑誌	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2463/jjmrm.2024-1811	査読の有無 無
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 Iima Mami	4. 巻 23
2. 論文標題 Development of a New Cancer Diagnostic Method Using Diffusion MRI	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of The Society of Japanese Women Scientists	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） 10.5939/sjws.230004	査読の有無 無
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 飯間麻美	4. 巻 16
2. 論文標題 時間依存性拡散MRIの腫瘍イメージングへの応用	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 JSMI Report	6. 最初と最後の頁 2-5
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 Honda Maya, Iima Mami, Kataoka Masako, Fukushima Yasuhiro, Ota Rie, Ohashi Akane, Toi Masakazu, Nakamoto Yuji	4. 巻 -
2. 論文標題 Biomarkers Predictive of Distant Disease-free Survival Derived from Diffusion-weighted Imaging of Breast Cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2022-0060	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 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Sawako Hayami, Mami Iima, Tomomi Nobashi, Yuko Someya, Hirohiko Imai, Denis Le Bihan, Yuji Nakamoto
2. 発表標題 Associations between non-Gaussian diffusion parameters and Ki-67 expression in a PDX model of human triple negative breast cancer
3. 学会等名 The 11th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Sawako Hayami, Mami Iima, Tomomi Nobashi, Yuko Someya, Hirohiko Imai, Denis Le Bihan, Yuji Nakamoto
2. 発表標題 Effectiveness of DW/IVIM MRI parameters in evaluating anti-PD-1 antibody treatment response in xenograft models
3. 学会等名 the 8th ISMRM-Japanese Chapter Annual Scientific Meeting
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中山 怜那, 飯間 麻美, 片岡 正子, 本田 菜也, Martins Otikovs, Noam Nissan, Lucio Frydman, 漆畑 勇太, 岡澤 藍夏, 戸井 雅和, 中本 裕士
2. 発表標題 SPENの臨床的有用性：経験度に基づく解析結果について
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 Rena Nakayama, Mami Iima, Masako Kataoka, Maya Honda, Martin Otikovs, Noam Nissan, Lucio Frydman, Yuta Urushibata, Rie Ota, Aika Okazawa, Masakazu Toi, Yuji Nakamoto
2. 発表標題 High-resolution DWI in the breast by Spatiotemporal encoding (SPEN): clinical utility in comparison with SS-EPI and RESOLVE
3. 学会等名 ISMRM & ISMRT 32nd Annual Meeting, Toronto, Canada
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Mami Iima
2. 発表標題 Recent issues in breast diffusion weighted images
3. 学会等名 38th Unpa memorial symposium (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 飯間 麻美
2. 発表標題 ミクロとマクロを繋ぐ拡散強調画像による新たな乳癌診断の可能性
3. 学会等名 第51回断層映像研究会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 飯間 麻美
2. 発表標題 乳房DWIの役割
3. 学会等名 第56回 Radiology Update Fukuoka 学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Aika Okazawa , Mami Iima , Masako Kataoka , Ryosuke Okumura , Sachiko Takahara , Tomotaka Noda , Taro Nishi , Takayoshi Ishimori , Maya Honda , Yuji Nakamoto
2. 発表標題 Diagnostic value of 5b and 2b-value-DWI in breast tumors: comparison with combined MRI.
3. 学会等名 ISMRM & ISMRT 32nd Annual Meeting, Toronto, Canada
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 飯間 麻美, 片岡 正子, 本田 菜也, Martins Otikovs, Noam Nissan, Lucio Frydman, 漆畑 勇太, 太田 理恵, 岡澤 藍夏, 戸井 雅和, 中本 裕士
2. 発表標題 Spatiotemporal encoding (SPEN) による乳房のロバストな高解像度DWI : RESOLVEおよびSS-EPIとの比較
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 染矢祐子, 飯間麻美, 瀧嶋宏章, 今井宏彦, 野橋智美, Denis Le Bihan, 中本裕士
2. 発表標題 腫瘍細胞のN/C比を反映可能なADC変化率の有用性
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroaki Takishima; Mami Iima; Yuko Someya; Hirohiko Imai; Denis Le Bihan; Yuji Nakamoto
2. 発表標題 Effects of fitting methods on IVIM parameter estimates in a melanoma xenograft model
3. 学会等名 第7回国際磁気共鳴医学会・日本支部学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Maya Honda, Mami Iima, Masako Kataoka, Rie Ota, Akane Ohashi, Yasuhiro Fukushima, Masakazu Toi, Yuji Nakamoto
2. 発表標題 Diffusion-weighted Imaging Derived Parameters Of Breast Cancer As A Predictive Biomarker Of Distant Metastasis-free Survival
3. 学会等名 北米放射線学会 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯間麻美
2. 発表標題 定量的拡散MRIでは足元にご注意を:アーチファクトとピットフォール
3. 学会等名 日本磁気共鳴医学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mami Iima
2. 発表標題 Diffusion-weighted Imaging of the Breast: state-of-the art and beyond
3. 学会等名 国際磁気共鳴医学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mami Iima
2. 発表標題 Diffusion MRI of the breast: Potential and challenges
3. 学会等名 アジア太平洋放射線学会 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021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
研究協力者	片岡 正子 (Kataoka Masako)		
研究協力者	本田 菜也 (Honda Maya)		

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