

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 23 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461833

研究課題名(和文) CESTを用いた骨盤内腫瘍の悪性度、治療効果、患者予後を推定する画像診断法の確立

研究課題名(英文) Estimation of tumor grade, therapeutic effect and patients' prognosis using CEST in pelvic tumors

研究代表者

西江 昭弘 (Nishie, Akihiro)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：20457427

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：Chemical Exchange Saturation Transfer imagingの一つであるamide proton transfer (APT) imagingにより、直腸癌の腫瘍細胞悪性度や化学療法の効果判定予測、前立腺癌のグリソンスコア予測、子宮癌の組織型推測が可能と考えられた。このイメージングで得られるAPT signal intensity (APTSI)はタンパクやペプチド量を反映するとされるが、細胞分裂能の違い以外に、腺癌では細胞内外のムチンや腺腔内の可溶性タンパクによって影響される可能性が示唆された。APTSIは腫瘍の悪性度評価において新たなバイオマーカーとなり得る。

研究成果の概要(英文)：Tumor grade and chemotherapeutic effect in rectal cancer, Gleason score in prostate cancer and histological subtype in uterine cancer can be predicted by amide proton transfer (APT) imaging, which is a representative of chemical exchange saturation transfer imaging. APT signal intensity (APTSI) obtained by this imaging reportedly reflects the amount of proteins and peptides. According to our results, APTSI is considered to suggest not only the difference in cell division but also the amount of intra- and extracellular mucin and soluble proteins in the glands for adenocarcinoma. APTSI could be a new biomarker for evaluating tumor aggressiveness.

研究分野：放射線科学

キーワード：CEST APT imaging 骨盤内腫瘍 悪性度 治療効果 予後

1. 研究開始当初の背景

MRI は臨床応用開始以来、放射線被曝のない非侵襲的な画像診断技術として確固たる地位を築いている。装置性能の基幹となる磁場強度が高くなり、新しい撮像法の開発も進んでいる。そのため従来の解剖情報以外に、「機能」に関する情報が得られるようになった。

最新の研究では、新たなコントラストを得る手法として、Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST)が開発された。CEST とは、ある化合物に含まれる、水とは共鳴周波数の異なるアミド基の共鳴周波数のプロトンが、周囲のバルク水との間で交換される現象を利用した MR 撮像法であり、特にタンパクやペプチドを対象としたものを amide proton transfer (APT) imaging と呼ぶ。本手法は、ここのアミド基の共鳴周波数のプロトンを特異的に抑制するパルス(プレサチュレーションパルス)を照射することで生じるバルク水の信号の低下量から、タンパクおよびペプチドを定量化する方法である。プレサチュレーションパルスの周波数を連続的に変化させながらバルク水の信号を観察すると、交換プロトンとバルク水の周波数の二峰性の信号低下曲線を示すが、これを Z-スペクトルと呼ぶ。その Z-スペクトル上では、生体内のアミドの交換プロトンの共鳴周波数はバルク水(0 ppm)から+3.5 ppm にある。一般には以下のように、3.5ppm における信号強度の非対称性 (MTRasym) を以て、CEST 効果の定量を行うが、これがいわゆるタンパク量を反映するパラメータである。

$$\text{MTRasym} = (S_{-3.5\text{ppm}} - S_{+3.5\text{ppm}}) / S_0 \times 100 (\%)$$

$S_{-3.5\text{ppm}}$ および $S_{+3.5\text{ppm}}$ はそれぞれ、プレサチュレーションパルス-3.5ppm および+3.5ppm の時の信号強度、 S_0 はプレサチュレーションパルスをオフとした時の信号強度である。

臨床上、画像に求められるものは病変の存

在とその鑑別診断が主であるが、近年は一步踏み込んだ詳細な質的診断が期待されている。正確な病期診断のみならず、癌の悪性度、化学療法や放射線療法の治療効果や患者の予後が予測できれば、術式や治療法の選択または将来的な患者のマネジメントに極めて有用である。特に、骨盤領域でその必要性が論じられている。

これまで癌の悪性度、治療効果や予後予測において、拡散強調画像の apparent diffusion coefficient (ADC) や 2-deoxy-2-[F-18] fluoro-d-glucose-positron emission tomography (FDG-PET) で得られる standardized uptake value (SUV) 等が有用であると報告されている。ADC は細胞密度や組織構築の変化、SUV は細胞のグルコースの代謝活性を反映するパラメータと考えられるが、単独での診断能は十分とまでは言えない。そのため、それを代償する新たな画像パラメータの構築が望まれる。細胞は大きくなるためにエネルギーを消費して細胞を構成するタンパク質を合成する必要がある。特に、癌化した細胞は正常細胞と比較して増殖効率が高く、タンパク合成が盛んに行われている。そのため、CEST (APT imaging) の技術を応用すれば、高いタンパク合成能から癌が可視化され、「MTRasym」により悪性度や増殖活性を定量化することができると考えられる。「MTRasym」は全く新しい悪性度、化学療法や放射線療法の治療効果や患者の予後を推定できるパラメータとなり得る。

2. 研究の目的

APT imaging を用いることで、

- 直腸癌の腫瘍悪性度を類推できるか、
- 直腸癌の化学療法に対する治療効果を予測できるか、
- 前立腺癌のグリソンスコアを予測できるか、

(d) 子宮癌における組織型を類推できるか、の4つである。

3. 研究の方法

(a)直腸癌の腫瘍悪性度を類推できるか

対象は直腸癌で術前に APT imaging が撮像された 22 例である。評価対象の病変はすべて MRI で同定可能であった。APT imaging は 3T MRI (2 channel parallel transmission), 32 channel coil, single-shot 2D-TSE 法を用いて撮像された。主な撮像パラメータは、TR/TE=5000/6 ms, FOV 230x230 mm, spatial resolution 1.8x1.8x5 mm, 1 slice (腫瘍の最大面に設定) である。オフセット周波数は -6 ppm から 6 ppm まで 0.5 ppm 毎に変化させて、参照画像 (S_0) は -160 ppm で撮像した。飽和パルスは 0.5 秒を用い、強度は 2.0 μ T とした。 B_0 補正のために B_0 マップも撮像した。APT 信号強度 (APTSI) は、 $APTSI = \{S_{[-3.5\text{ppm}]} - S_{[+3.5\text{ppm}]}\} / S_0 \times 100$ (%) と定義し、ピクセル毎に計算した後に APT マップを作成した。APT マップ上に関心領域を設定することで、それぞれの腫瘍の APTSI を計測した。APTSI は +3.5ppm における MTR_{asym} である。術後の病理学的因子である細胞悪性度、サイズ、壁内進展度、間質、増殖/浸潤様式、リンパ管侵襲、リンパ節転移を基に症例を 2 群に分類して、群間の平均 APTSI が比較された (Student's t-test)。

(b)直腸癌の化学療法に対する治療効果を予測できるか

対象は直腸癌で APT imaging が撮像され、化学療法が施行された後に手術が施行された 17 例である。撮像法、APTSI の計測法は上記の(a)と同様である。術後病理像を基に変性と壊死の程度を 5 段階に分類した。Grade 0, none; Grade 1a, less than 1/3; Grade 1b, 1/3 to 2/3; Grade 2, more than 2/3; Grade 3, all である。Grade 0/1a 群 (Low response

群) と Grade 1b/2/3 群 (High response 群) で APTSI の平均を比較した (Student's t-test)。また、化学療法の治療効果予測は ROC 解析を用いて行われた。同様の検討を ADC でも行った。

(c)前立腺癌のグリソンスコアを予測できるか

針生検にて前立腺癌と診断された 105 名を対象とした。全例 T2 強調像や拡散強調像などに加えて、APT imaging が撮像されている。癌の局在と癌のグリソンスコア (GS) および非癌部については針生検結果を参照した。撮像法、APTSI の計測法は上記の(a)と同様である。評価の対象とした病変は、MRI で同定可能、かつ直径 2cm 以上 66 病変とした。病変は GS により 4 グループ GS6 (3 + 3, n = 23)、GS7 (3 + 4 又は 4 + 3, n = 18)、GS8 (4 + 4, n = 11)、GS9 (4 + 5 又は 5 + 4, n = 14) に分けて評価した。グループ毎の APTSI の平均値及び標準偏差を算出し、一元配置分散分析後にチューキー法を用いて多重比較した。

(d) 子宮癌における組織型を類推できるか

対象は子宮頸癌 48 例 (扁平上皮癌 39 例、腺癌 9 例)、子宮体癌 9 例である。全例 T2 強調像や拡散強調像などに加えて、APT imaging が撮像されている。撮像法、APTSI の計測法は上記の(a)と同様である。頸癌(扁平上皮癌)、頸癌(腺癌)、体癌(腺癌)の 3 グループ毎の APTSI の平均値及び標準偏差を算出し、それぞれの 2 群間比較を Mann-Whitney U test を用いて行った。同様の検討を ADC でも行った。

4. 研究成果

(a) 5cm 以上の腫瘍の平均 APTSI (n=11; 3.09+/-1.41%)は5cm未満の腫瘍の平均 APTSI (n=11; 1.83+/-1.38%)より有意に高値であつ

た($p < 0.05$)。また、中分化優位の細胞悪性度群の平均 APTSI ($n=17$; $2.82 \pm 1.52\%$) は高分化優位の細胞悪性度群 ($n=5$; $1.24 \pm 0.57\%$) より有意に高値であった($p < 0.05$)。リンパ節転移陽性群の平均 APTSI ($n=17$; $2.83 \pm 1.31\%$) は、リンパ節転移陰性群 ($n=5$; $1.66 \pm 1.69\%$) と比較して高い傾向があった($p=0.09$)。その他の病理学的因子には有意差はなかった。

(b) Low response 群の平均 APTSI ($n=12$; $3.05 \pm 1.61\%$) は high response 群の平均 APTSI ($n=5$; $1.14 \pm 1.13\%$) より有意に高値であった($p < 0.05$)。ROC curve の AUC は 0.867 だった。両群の平均 ADC には差はなかった。APTSI 2.75%以下を high response 群の指標とすると、sensitivity, specificity, accuracy は 100%, 75%, 82.4%であった。

(c) 各グループの APTSI (%) は、GS6 2.48 ± 2.74 、GS7 5.17 ± 2.89 、GS8 2.56 ± 2.76 、GS9 1.96 ± 2.42 だった。APTSI の平均値は、GS6 と GS7、GS7 と GS9 の間に有意差があった($p < 0.05$) が、GS6 と GS8、GS6 と GS9、GS7 と GS8 の間にはなかった。

(d) 各グループの APTSI (%) は、頸癌(扁平上皮癌) 2.5 ± 3.4 、頸癌(腺癌) 2.7 ± 1.9 、体癌(腺癌) 4.3 ± 1.2 で、体癌(腺癌) と頸癌(扁平上皮癌) の間に有意差があった($p < 0.05$)。一方、各グループの ADC ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$) は、頸癌(扁平上皮癌) 0.94 ± 0.12 、頸癌(腺癌) 1.17 ± 0.28 、体癌(腺癌) 0.85 ± 0.11 で、頸癌(腺癌) と体癌(腺癌)、頸癌(腺癌) と頸癌(扁平上皮癌) の間に有意差があった($p < 0.05$)。

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1件)

1. Takayama Y, Nishie A, Sugimoto M, Togao O, Asayama Y, Ishigami K, Ushijima Y, Okamoto D, Fujita N, Yokomizo A, Keupp J, Honda H. Amide proton transfer (APT) magnetic resonance imaging of prostate cancer: comparison with Gleason scores. MAGMA, in press.

[学会発表](計4件)

1. 第73回日本医学放射線学会総会 平成26年4月12日、横浜市

Amide proton transfer (APT) imaging of uterine tumors: A preliminary clinical study

九大 分子イ・診 高山幸久

同 臨放 西江昭弘、梅尾理、浅山良樹、牛島泰宏、藤田展宏、森田孝一郎、本田浩

同 産婦人科 小林裕明

Philips Research Jochen Keupp

2. 第28回腹部放射線学会 平成26年6月27-28日、秋田市

モーニングセミナー

「腹部領域での定量化イメージングの新たな試み - Chemical exchange saturation transfer imaging を中心に -」

九州大学 臨床放射線科学 西江昭弘

3. 第42回日本磁気共鳴医学会大会 平成26年9月18-20日 京都市

APT イメージングを用いた前立腺癌評価

九大 放射線医療情報・ネットワーク 高山幸久

同 臨放 西江昭弘、梅尾理、浅山良樹、牛島泰宏、岡本大佑、藤田展宏、森田孝一郎、本田浩

同 泌尿器科 横溝 晃

同 形態機能病理 杉本昌顕

Philips Research ヨハン コイップ

4. 99th Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America Dec 1st-6th, 2013, Chicago, USA

MR Prediction of Tumor Grade in Rectal Cancer Using Chemical Exchange Saturation Transfer Imaging

Nishie A, Asayama Y, Ushijima Y, Takayama Y, Fujita N, Honda H, Shimamoto D, Togao O, Yoshiura T, Obara M, Keupp J.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

西江 昭弘 (Nishie Akihiro)

九州大学・医学研究院・講師

研究者番号: 20457427

(2)研究分担者

浅山 良樹 (Asayama Yoshiki)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号: 40380414

牛島 泰宏 (Ushijima Yasuhiro)

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号: 40432934

高山 幸久 (Takayama Yukihiisa)

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号: 60546563

藤田 展宏 (Fujita Nobuhiro)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号: 30610612

吉浦 敬 (Yoshiura Takashi)

鹿児島大学・医学部・教授

研究者番号: 40322747

桐尾 理 (Togao Osamu)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号: 10452749

本田 浩 (Honda Hiroshi)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号: 90145433

(3)連携研究者

()

研究者番号: