

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25462910

研究課題名(和文) 口腔内扁平上皮癌に対するMR顕微鏡の開発

研究課題名(英文) Development of MR microscope for the squamous carcinoma in the oral cavity

研究代表者

箕輪 和行 (Minowa, Kazuyuki)

北海道大学・歯学研究科・教授

研究者番号：30209845

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：口腔扁平上皮癌に対してMRI拡散強調像の一つであるQ-space法のパラメータを用いて病理組織学的な情報を非侵襲的に画像化する「MR顕微鏡」を開発することを目的とした。撮像に必要なプログラムを作成し、口腔癌患者から得た病理標本とQ-space法の各パラメータの比較、日常臨床で使用されている画像検索方法とQ-space法の各パラメータの比較を行い、「MR顕微鏡」に使用するQ-space法のどのパラメータが有効かを検討した。解析の結果、我々が作成したQ-space法のパラメータのいくつかは細胞増殖能と相関が示唆され、また、日常使用されている口腔癌の画像診断法との相関もみられた。

研究成果の概要(英文)：The aim of our study is to develop the MR microscope that non-invasively will be able to visualize pathological information of the squamous cell carcinoma in the oral cavity by Q space image technique belonging to the diffusion weighted images. The parameter of the Q space imaging technique was established for this study. The comparison between the parameter of the Q space imaging and specimen of the squamous cell carcinoma in the oral cavity, also between the parameter of the Q space imaging and routine diagnostic image for the oral cancer were evaluated. The correlations between some of the parameters in the Q space imaging and cell growth factor, routine diagnostic image for the oral cavity cancer were obtained.

研究分野：頭頸部画像診断

キーワード：QSI 拡散強調像 口腔癌 扁平上皮癌

1. 研究開始当初の背景

口腔扁平上皮癌は頭頸部悪性腫瘍の中でも重要な疾患のひとつであり、高齢化に伴い年々増加傾向にある。口腔扁平上皮癌の治療は、基本的に、手術、化学療法、放射線療法、あるいはこれらを複合的に施行するケースが多い。頭頸部腫瘍の確定診断および性状の判断材料として、腫瘍の病理組織学的な情報が重要である。確定診断後の悪性度の判断材料として WHO の Grade 分類がよく知られている。これらの情報と腫瘍の深達度情報を併せて、術前化学療法の有無、手術療法か化学療法か、あるいは全身化学療法か動注による局所療法かといった判断が臨床的に行われる。しかし、腫瘍の組織学的診断はいずれも腫瘍の組織検体を用いて病理学的に診断がなされるため、一定量の検体採取が必要である。検体採取のため、時には全身麻酔下での手術が必要となり、さらに病理診断が確定するまでも一定の時間を要する。このため、腫瘍が発見されてから実際に治療開始までに、ある程度の期間を要するケースが多く、長い時には数ヶ月を要することもある。組織学的に未分化なものは、時間経過と共に遠隔転移出現のリスクが高くなり、一刻も早い治療が必要であり、逆に高分化なものなどの組織学的な悪性度がきわめて弱い場合は、ある程度までは治療を待機しても予後が変わらないことが多々ある。しかし、実臨床では全ての症例に組織検体の採取を行い病理学的な診断が確定した後で、治療方針を検討することがほとんどである。本研究では、頭頸部腫瘍における病理組織学的な情報を非侵襲的に画像化する「MR 顕微鏡」の技術を開発することを目的とした。画像化のため、我々は MRI 撮像法の一つである Q-space 法に着目した。Q-space 法は、近年その有用性が注目されている撮像法であり、特に頭蓋内病変の微細構造の解析手法として臨床研究が始まっているが、頭頸部腫瘍での報告はない。Q-space 法は、組織

内の水分子の拡散の程度を反映した MR 信号を得ることで、非侵襲的に組織構造の形態情報を取得する方法である。病理学的な微細な形態学的情報を、その組織に介在する水分子の拡散の情報を詳細に得ることにより、間接的に得ることが可能と考えられる。すなわち、細胞のサイズや細胞密度の違い、N/C 比の違い、細胞形態や細胞配列の違いによって引き起こされる水分子の拡散の僅かな変化から、組織学的な情報を反映したマッピングの作成を試みる。我々は、既存の Q-space 法を改良して開発して得られた疑似細胞密度マップを用いて、細胞増殖が強く高い細胞密度をもつ低分化型扁平上皮癌と、比較的細胞密度が低い高分化型扁平上皮癌の違いを描出することに成功してきた。ただし、既存の方法では、頭頸部腫瘍における組織モデルに準じていないため、Q-space の撮像をベースとした頭頸部腫瘍の組織学的所見を反映したマッピングのための新たな撮像技術の開発を行うことが必要となっている。

2. 研究の目的

頭頸部扁平上皮癌において、組織学的な悪性の決定、および悪性度の指標である WHO の Grade 分類(高分化、中分化、低分化)の診断をすることは臨床上、治療方針の決定に大きく影響を与える重要な因子である。ただし、これらは現在、病理学的にしか診断できないため組織検体を採取する必要がある。簡便性や診断までに要する時間の観点からは、迅速な治療開始を妨げる要因となっている。今回我々は、MRI を用いて、頭頸部腫瘍における病理組織学的な情報を非侵襲的に画像化する「MR 顕微鏡」の技術を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

既存の Q-space 法を独自に頭頸部用に改良して、健常ボランティアでの撮像を行い、得られた信号情報から、正常組織における病理学

的情報(主に細胞密度、N/C比、細胞形態、細胞配列)を反映したマップ作成を試みる。主に標的とする細胞、細胞内構造のサイズを文献学的に報告されている数値から引用し、その数値が検出範囲内となるように撮像パラメータ設定を試みる。ただし、あまりに検出精度を高めると、撮像時間が大幅に延長するため、描出対象とする構造を厳選し、現実的な撮像時間(おおよそ5分以内)内に収めることを目標にした。

(a)細胞密度、N/C比：主に細胞外の水分子の拡散、細胞内の水分子の拡散を別々に算出し、全体の水分子の拡散に対して、細胞内レベルの水分子の拡散の割合を計算することにより擬似的な細胞密度を求める。さらにN/C比の強調のため、細胞内における水分子の拡散の割合を算出し、細胞内における核成分の占める割合を計算する。細胞内の水分子の拡散は非常に微細であり、検出のためにはQ-spaceの拡散傾斜磁場を大きくする必要があるが、撮像時間の大幅な延長を防ぐため、最大傾斜磁場、傾斜磁場の間隔の最適値をそれぞれ検討した。

(b)細胞形態、細胞配列：細胞内の水分子の拡散をそれぞれx軸、y軸、z軸のそれぞれでどの程度異方性があるかを計算し、それをマップ上のそれぞれのピクセル上で数値化する。標的組織内の異方性をヒストグラム解析することにより擬似的な細胞形態や細胞配列の乱れがおおよそ数値化できることが予想される。形態や配列の乱れをより詳細に判断するためには、拡散傾斜磁場の軸数を増やさなければ、ならないが、これも撮像時間の延長につながるため、現実的な設定値を決める。その後、日常的に腫瘍の診断に使用されているゴールドスタンダードデータ(FDG-PET, FMISO-PET)と比較し、QSIの解析パラメータ設定の正確さを検討する。

上記の検討を3.0T MR装置(Achieva TX; Philips Healthcare)と16チャンネルコイ

ルを使用し、得られたQSI画像解析値について統計学的に解析検討を行った。

4. 研究成果

初年度にボランティアを使用し、QSIのパラメータを調節し、頭頸部領域の磁化率変化に強い撮像条件を設定した。正常者の基礎データを蓄積後、撮像の問題点を克服・修正を行い、口腔扁平上皮癌患者からのデータ収集を行った。

腫瘍のサイズとQSIの画像解析値において明らかな相関は得られなかった。患者から得られた口腔扁平上皮癌手術標本において腫瘍の増殖能を示すKi-67と我々が設定したQSIの画像解析値の一部は相関関係を示した。さらに、ゴールドスタンダードである画像データとの比較では、FDG-PETのSUV値とQSIの画像解析値との相関関係は全て見られなかったが、腫瘍の低酸素状態を反映するFMISO-PETのSUVとQSIの画像解析値の一部は相関関係を示した。

QSIの画像解析値の一部は口腔扁平上皮癌の細胞増殖能と低酸素状態を反映することから、術前検査において、治療方針の決定に十分活用できるものと思われる。さらに、今後の予測にも有用と考える。

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13件)

1. 秦浩信、佐藤明、宮腰昌明、林利彦、箕輪和行、北川善政 口腔がん再建術後に中心静脈カテーテル関連深部静脈血栓を生じた2例口腔腫瘍 29巻1号 1-8頁 2017年
2. 後藤田章人、山口泰彦、箕輪和行 クローズドロックに継続する前歯部開口の臨床的特徴 日本補綴誌 8: 281-288、2016
3. 金子正範、山野茂、塚原亜希子、志摩朋香、鈴鹿正顕、入澤明子、大森桂一、箕輪和行、最近8年間に北海道大学病院歯科放射線科が

対応した歯科異物の誤嚥および誤飲疑い症例の実態調査、北海道歯学誌 36 巻、2 号、72-81,2016.

4.日笠紘志、榊原典幸、水野貴行、加藤卓巳、箕輪和行、高野昌士、北海道歯学誌 36 巻、1 号、14-20,2015.

5.Fujima N, Kudo K, Tsukahara A, Yoshida D, Sakashita T, Homma A, Tha KK, Shirato H. Measurement of tumor blood flow in head and neck squamous cell carcinoma by pseudo-continuous arterial spin labeling: Comparison with dynamic contrast-enhanced MRI. J Magn Reson Imaging. 2015 Apr;41(4):983-91.

6. Mika Omatsu , Takayuki Obata, Kazuyuki Minowa, Koichi Yokosawa , Eri Inagaki, Kinya Ishizaka, Koichi Shibayama , Toru Yamamoto. Magnetic displacement force and torque on dental keepers in the static magnetic field of an MR scanner. Journal of magnetic resonance imaging, 2014,Dec;40, 1481-1486.

7.Fujima N, Yoshida D, Sakashita T, Homma A, Tsukahara A, Tha KK, Kudo K, Shirato H. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging in head and neck squamous cell carcinoma: assessment of perfusion-related parameters compared to dynamic contrast-enhanced MRI. Magn Reson Imaging. 2014 Dec;32(10):1206-13.

8.Hamaguchi A, Fujima N, Yoshida D, Hamaguchi N, Kodera S. Improvement of the diagnostic accuracy of MRA with subtraction technique in cerebral vasospasm. J Neuroimaging. 2014 Nov-Dec;24(6):548-53.

9.Sakashita T, Homma A, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Furusawa J, Yoshida D, Fujima N, Onimaru R, Tsuchiya K, Yasuda K, Shirato H, Fukuda S. The incidence of late

neck recurrence in NO maxillary sinus squamous cell carcinomas after superselective intra-arterial chemoradiotherapy without prophylactic neck irradiation. Eur Arch Otorhinolaryngol.2014 Oct;271(10):2767-70.

10.Fujima N, Kudo K, Yoshida D, Homma A, Sakashita T, Tsukahara A, Tha KK, Zaitsu Y, Terae S, Shirato H. Arterial spin labeling to determine tumor viability in head and neck cancer before and after treatment. J Magn Reson Imaging. 2014 Oct;40(4):920-8.

11.Hirata K, Fujima N, Mizumachi T, Bandarchi B, Roesler JM. Radiological images of keratocystoma: a rare tumor of the parotid gland. Acta Radiol Short Rep. 2014 Sep 26;3(8):2047981614549497.

12.Nakamaru Y, Fujima N, Takagi D, Tsukahara A, Yoshida D, Fukuda S. Prediction of the attachment site of sinonasal inverted papillomas by preoperative imaging. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2014 Jul;123(7):468-74.

13.Sakashita T, Homma A, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Furusawa J, Yoshida D, Fujima N, Onimaru R, Tsuchiya K, Yasuda K, Shirato H, Suzuki F, Fukuda S. Salvage operations for patients with persistent or recurrent cancer of the maxillary sinus after superselective intra-arterial infusion of cisplatin with concurrent radiotherapy. Br J Oral Maxillofac Surg. 2014 Apr;52(4):323-8.

〔学会発表〕(計 10 件)

1. 箕輪和行、岡田 和樹 口腔上皮腫の画像診断 (シホ・シウム) 第 34 回口腔腫瘍学会

2016.1.23. 横浜市開港記念会館（神奈川県、横浜市）

2. 榊原 典幸、水野 貴行、加藤 卓己、日笠 紘志、金山 純一、箕輪 和行

遊離腹直筋皮弁で再建後、インプラント顎義歯(保険収載)を装着した上顎顎上皮下腫瘍再発の 1 例、第 34 回口腔腫瘍学会 2016.1.22. 横浜市（神奈川県、横浜）

3. 水野 貴行、榊原 典幸、加藤 卓己、金山 純一、日笠 紘志、箕輪 和行、下顎骨に発生した顎骨中心性神経鞘腫の 11 例

第 34 回口腔腫瘍学会 2016.1.22. 横浜市（神奈川県、横浜）

4. 術後照射における強度変調放射線治療 (IMRT)の有用性 (ワークショップ)

鈴鹿 正顕、大森 桂一、金子 正範、佐藤 明、大廣 洋一、小野 貢伸、土屋 和彦、箕輪 和行

第 34 回口腔腫瘍学会 2016.1.22. 横浜市（神奈川県、横浜）

5. 榊原 典幸、水野 貴行、高野 昌士、加藤 卓己、坂田 健一郎、日笠 紘志、箕輪 和行、当科における上顎歯肉がん・硬口蓋がん症例の臨床的検討

第 34 回口腔腫瘍学会 2016.1.22. 横浜市（神奈川県、横浜）

6. 秦 浩信、佐藤 明、浅香 卓哉、宮腰 昌明、吉川 和人、黒嶋 雄志、北村 哲也、林 利彦、箕輪 和行、進藤 正信、北川 善政、びまん性硬化性骨髄炎との鑑別が困難であった顎骨中心性癌の 1 例

第 34 回口腔腫瘍学会 2016.1.22. 横浜市（神奈川県、横浜）

7. 水野 貴行、榊原 典幸、加藤 卓己、坂田 健一郎、日笠 紘志、箕輪 和行、下顎骨の原発性骨内扁平上皮癌と考えられた 3 例の検討、第 34 回口腔腫瘍学会 2016.1.22. 横浜市（神奈川県、横浜）

8. 榊原典幸、水野貴行、加藤卓己、金山純一、日笠紘志、箕輪和行

下顎骨に発生して顎骨中心性神経鞘腫の 1 例、第 33 回口腔腫瘍学会 2015.1.29. 奈良県新公会堂（奈良県、奈良市）

9. 榊原典幸、水野貴行、加藤卓己、金山純一、日笠紘志、箕輪和行

下顎骨に進展し、病的骨折を伴った多発性骨髄腫の 1 例、日本口腔外科学会、2014.10.18. 幕張メッセ国際会議場（千葉県、千葉市）

10. 箕輪和行 口腔癌再発の画像診断-CT、MRIを中心に-、第 32 回口腔腫瘍学会ワークショップ、2014.1.23. 札幌コンベンションセンター（北海道、札幌市）

〔図書〕(計 1 件)

エナメル上皮腫の診療ガイドライン、学術社、画像診断 P17-31 2016

〔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 箕輪和行(Minowa Kazuyuki)
北海道大学・歯学研究科・教授
研究者番号：30209845

(2)研究分担者 藤間憲幸(Fujima Noriyuki)
北海道大学・大学病院・助教
研究者番号：80431360

