

平成 30 年 5 月 1 日現在

機関番号：83901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26461844

研究課題名(和文) MRI分子イメージングによる分子標的薬における反応性の早期評価と肝機能の可視化

研究課題名(英文) The early evaluation of the responsiveness in molecular target drugs and the visualization of liver function by the MRI molecular imaging.

研究代表者

松島 秀 (Matsushima, Shigeru)

愛知県がんセンター(研究所)・分子腫瘍学部・研究員

研究者番号：70444297

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的はMRIを用い分子標的薬における反応性の早期評価および手術支援肝機能画像の開発を行うことである。磁化移動効果を利用したEquivalent cross-relaxation rate imaging(ECRI)を用い、大腸癌肝転移症例における分子標的薬の早期評価を実施した。治療開始前における腫瘍のECR値は responders groupで有意に高値を示し、治療開始2週間後のECR値は有意に低下した。肝切除前に肝切除後の残肝機能を形態的・機能的に予測するために、肝細胞相における肝細胞特異性造影剤の造影率を画像化(RLEI)した。RLEIは手術支援肝機能画像として有用であった。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this work is to perform the reactant early evaluation in molecular target drugs, and an exploitation of a surgery support liver-function imaging using MRI. To evaluate and compare the usefulness of equivalent cross-relaxation rate (ECR) imaging (ECRI) in the early prediction of the response of molecular target drugs treatments of colorectal liver metastases. In the response assessment to chemotherapy, the pretreatment ECR values were significantly higher in the responders group than in the non-responders group, and the 2 weeks after the ECR values were significantly lower. To evaluate posthepatectomy liver failure using gadoxetic acid-enhanced MRI with a measure of relative liver enhancement image (RLEI) on hepatobiliary phase images, thereby facilitating safe liver resection. This MRI examination method also provides morphological and functional information that can be used to optimize the preoperative selection of patients who can safely undergo liver resection.

研究分野：医歯薬学

キーワード：癌 早期治療効果判定 分子画像 細胞密度画像 機能画像 磁気共鳴 磁化移動効果

1. 研究開始当初の背景

消化器癌に対して承認された分子標的薬は、腫瘍細胞の壊死をもたらすことが特徴である。肝細胞癌においては約 70%の症例で腫瘍の縮小を認めないことから、これまでの腫瘍サイズを用いた画像診断基準 (RECIST criteria) では、治療効果の早期診断が困難であり、分子あるいは細胞レベルの変化を評価し得る新たな治療効果診断法の開発が望まれている。臨床用 MRI における撮像法の一つとして磁化移動効果を用いた交差緩和率イメージングがある。われわれが開発した Equivalent cross-relaxation rate image (ECRI) は、細胞密度を可視化する「細胞密度イメージング」として有用であり、壊死や癌化に伴う微細な組織構造の変化や生理学的な病態変化を検出し、超早期診断を実現するために期待される手法である。

肝臓における臨床 MRI において、肝細胞特異性造影剤 (Gd-EOB-DTPA) の造影率を算出・画像化 (Relative liver enhancement image (RLEI) することにより、肝機能の評価することが可能である。RLEI は形態的・機能的な情報を提供し、安全な肝切除術を施行するための術前検査として有用であると推察される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、臨床用高磁場 MRI を用い、これまでに構築してきた細胞密度を可視化する ECRI および肝機能を可視化する RLEI を臨床応用し、分子標的薬における反応性の早期評価および手術支援肝機能画像の開発を行うことである。

3. 研究の方法

(1) ECRI を用いた分子標的薬における反応性の早期評価。

対象は初回治療として血管新生阻害薬であるベバシズマブ治療を施行した 7 例の大腸癌肝転移症例である。治療開始前と開始 2 週間後に ECRI を実施した。腫瘍のサイズおよび ECR 値を計測し、分子標的薬における反応性の早期評価を実施した。治療効果判定は RECIST ver. 1.1 に基づき 8 週間後の CT により実施した。ECR は 式のように定義し、ECR 値を算出・画像化 (ECRI) した。 $ECR \text{ 値}(\%) = 100 \times (M_o / M_s - 1) \dots$ 但し、 M_s 、 M_o は磁化移動を誘起するために使用するラジオ波 (MT パルス) の有無による同一計測部位における信号強度である。また、MT パルスは水の共鳴周波数から 3.5ppm 離れた位置に設定した。

(2) RLEI を用いた手術支援肝機能画像の開発。

肝切除後の残肝機能を肝切除前に予測する肝予備能評価法として、RLEI を臨床応用した。対象は手術適応となる Child-pugh

A 群の症例であり、ICG Krem による安全基準を満たす 21 症例である。術前に RLEI を実施し、全肝と予定残肝の RLE 値および RLE 値の変動係数 (Cv) を計測し、ICG Krem (ICG 消失率: (ICG K 値) × (予定残肝の全肝に対する体積比) を補正した (HLF-ICG Krem)。HLF-ICG Krem は 式のように定義した。HLF-ICG Krem = ICG Krem × (全肝の RLE(Cv) / 残肝の RLE(Cv)) ...

RLE 値は 式のように定義し、RLE 値を算出・画像化 (RLEI) した。 $RLE \text{ 値} = 100 \times (M_H / M_P - 1) \dots$ 但し、 M_P は造影前、 M_H は肝細胞相画像における同一部位の信号強度である。

4. 研究成果

(1) ECRI を用いた分子標的薬における反応性の早期評価。

治療開始 8 週間後における治療効果判定の結果は、腫瘍サイズが 30% 以上縮小した responders group 4 例、30% 未満の non-responders group 3 例であった。治療開始前と開始 2 週間後の腫瘍サイズは全ての症例で変化は見られなかった。治療開始前における腫瘍の ECR 値は responders group で有意に高値を示した ($p=0.01$)。また、responders group における治療開始 2 週間後の ECR 値は有意に低下した ($p=0.04$) (Table 1)。

Table 1 summarizes the response assessment to chemotherapy and ECR values.

	Pre treatment ECR value (%)	2 weeks after chemotherapy percentage change of ECR value (%)
Responders group (n = 4)	55.6 ± 5.8	-41.6 ± 17.1
Non-responders group (n = 3)	36.2 ± 6.7	-12.9 ± 6.9
Unpaired t test	p = 0.01	p = 0.04

(2) RLEI を用いた手術支援肝機能画像の開発。

ICG Krem による安全基準を満たした Child-pugh A 群 21 症例で術後肝障害が 2 症例で確認された。HLF-ICG Krem は ICG Krem では予測出来なかった術後肝障害 2 症例を術前予測することが可能であった (図 1)。

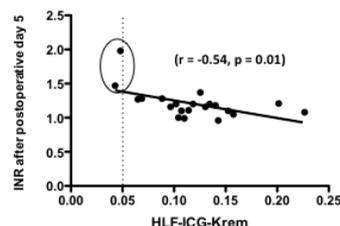


図 1 術後 5 日目の肝障害と HLF-ICG Krem

(3)まとめ

分子標的薬における反応性の早期評価において、ECRI は早期治療効果判定および治療効果予測に有用であった。また、手術支援肝機能画像として、RLEI は機能的な情報を提供し、残肝機能を予測することが可能であり、安全な肝切除術を施行するための術前検査として有用であった。

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8件)

Hideyuki Nishiofuku, Toshihiro Tanaka, Yasushi Fukuoka, Takeshi Sato, Tetsuya Masada, Shota Tatsumoto, Masayuki Sho, Ichiro Yamato, Satoshi Yasuda, Shigeru Matsushima, Masato Takano, Chiho Ohbayashi, Kimihiko Kichikawa. Intraarterial Therapy Using Micellar Nanoparticles Incorporating SN-38 in a Rabbit Liver Tumor Model. J Vasc Interv Radiol 2017;28(3):457-464 (査読あり)。

Shigeru Matsushima, Yoza Sato, Hidekazu Yamaura, Mina Kato, Yui Onoda, Shinichi Murata, Yoshihiro Shimizu, Yasutomi Kinosada, Hideyuki Nishiofuku, Yoshitaka Inaba. Preoperative Evaluation of Posthepatectomy Liver Failure Using MRI-Based Liver Function Indices in Child-Pugh Class A. Open Journal of Radiology. 2016;6:147-156. (査読あり)。

Shigeru Matsushima, Takeshi Sato, Hideyuki Nishiofuku, Yoza Sato, Shinichi Murata, Yasutomi Kinosada, Seiichi Era, Yoshitaka Inaba. Equivalent cross-relaxation rate imaging and diffusion weighted imaging for early prediction of response to bevacizumab-containing treatment in colorectal liver metastases - Preliminary Study. Clinical Imaging 2016 Aug 30; 41:1-6. (査読あり)。

Yoza Sato, Shigeru Matsushima, Yoshitaka Inaba, Tsuyoshi Sano, Hidekazu Yamaura, Mina Kato, Yasuhiro Shimizu, Yoshiki Senda, Tsuneo Ishiguchi. Preoperative estimation of future remnant liver function following portal vein embolization using relative enhancement on Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging. Korean

Journal of Radiology.2015;16(3):523-530. (査読あり)。

Shunsuke Hamada, Shigeru Matsushima, Hideshi Sugiura, Kenji Yamada, Yoshihiro Nishida, Naoki Ishiguro. Correlation between equivalent cross-relaxation rate and cellular density in soft tissue tumors. Skeletal Radiology. 2014;43(2):141-147. (査読あり)。

Akihiro Ito, Yuichi Ito, Shigeru Matsushima, Daisuke Tsuchida, Mai Ogasawara, Junichi Hasegawa, Kazunari Misawa, Eisaku Kondo, Norio Kaneda, Hayao Nakanishi. New whole-body multimodality imaging of gastric cancer peritoneal metastasis combining fluorescence imaging with ICG-labeled antibody and MRI in mice. Gastric Cancer. 2014 Jul;17(3):497-507. (査読あり)。

Okuda H, Matsushima S, Sugiura H, Yamada K, Hamada S, Nishida Y, Ishiguro N. Equivalent cross-relaxation rate imaging positively correlates with pathological grade and cell density of adipocytic tumors. Magn Reson Imaging. 2014 Apr;32(3):206-210. (査読あり)。

Shigeru Matsushima, Yoza Sato, Hidekazu Yamaura, Mina Kato, Yasutomi Kinosada, Seiichi Era, Kazuya Takahashi, Yoshitaka Inaba. Visualization of liver uptake function using the uptake contrast-enhanced ratio in hepatobiliary phase imaging. Magn Reson Imaging.2014;32(6):654-659. (査読あり)。

[学会発表](計8件)

S Matsushima, S Murata, Y Sato, H Yamaura, Y Onoda, T Hasegawa, Y Kinosada, S Era, Y Inaba. The relative liver enhancement on hepatobiliary phase imaging for prediction of response to bevacizumab-containing treatment in liver metastases of colorectal cancer. 2018 European Congress of Radiology. Austria Center, Vienna, Austria, February 28 -March 4 2018.

S Matsushima, T Sato, H Nishiofuku, Y Sato, S Murata, Y Kinosada, S Era, Y Inaba. Equivalent cross-relaxation rate imaging and diffusion-weighted imaging for early prediction of response to

bevacizumab-containing treatment in colorectal liver metastases. 2017 European Congress of Radiology. Austria Center, Vienna, Austria, March 1-5 2017.

S Matsushima, Y Sato, H Yamaura, Y Onoda, M Kato, S Murata, Y Kinosada, S Era, Y Inaba. Correlation of indocyanine green clearance and MRI-based heterogeneous liver function indices in Child-pugh class A patients. 2016 European Congress of Radiology. Austria Center, Vienna, Austria, March 2-6 2016.

S Matsushima, Y Sato, H Yamaura, Y Onoda, M Kato, S Murata, Y Kinosada, S Era, Y Inaba. Correlation of international normalized ratios after postoperative day 5 and MRI-based heterogeneous liver function indices in Child-pugh class A. 2016 European Congress of Radiology. Austria Center, Vienna, Austria, March 2-6 2016.

S. Matsushima, Y. Sato, H. Yamaura, M. Kato, S. Murata, Y. Kinosada, S. Era, Y. Yonezawa, H. Ogura, Y. Inaba. Prediction of posthepatectomy liver failure using the coefficient variation of relative liver enhancement on hepatobiliary phase images. 2015 European Congress of Radiology. Austria Center, Vienna, Austria, March 4-8, 2015.

松島秀, 佐藤洋造, 山浦秀和, 加藤弥菜, 小野田結, 村田慎一, 紀ノ定保臣, 惠良聖一, 米澤佑司, 小倉弘之, 稲葉吉隆. Child-pugh class A における ICG Test と MRI-based liver function indices の相関. 第 43 回日本磁気共鳴医学会大会. 東京ドームホテル 2015.9.11.

S.Matsushima, Y. Sato, H. Yamaura, M. Kato, Y. Kinosada, S. Era, K Takahashi, Y Inaba. Preoperative evaluation of future remnant liver function by the coefficient variation of contrast enhanced ratio in hepatocellular image. Radiological Society of North America 100 nd Scientific Assembly and Annual Meeting. McCormick Place, Chicago, USA, November 29 - December 5. 2014. Scientific poster presentations. Radiological Society of North America.

松島秀, 佐藤洋造, 山浦秀和, 加藤弥菜, 川田紘資, 村田慎一, 紀ノ定保臣, 惠良聖一, 米澤佑司, 小倉弘之, 稲葉吉隆. 肝細胞画像

の造影率を用いた残肝機能の術前評価. 第 42 回日本磁気共鳴医学会大会. ホテルグランヴィア京都. 2014.9.19

〔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

松島 秀 (MATSUSHIMA Shigeru)
愛知県がんセンター (研究所)・分子腫瘍
学部・研究員
研究者番号 : 7 0 4 4 4 2 9 7

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :

(4) 研究協力者

紀ノ定 保臣 (KINOSADA Yasutomi)
惠良 聖一 (ERA Seiichi)
稲葉 吉隆 (INABA Yoshitaka)
佐藤 洋造 (SATO Yozo)
村田 慎一 (MURATA Shinichi)