

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 2 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462845

研究課題名(和文) われわれは転移リンパ節のSUV上昇に何をみているのか？

研究課題名(英文) An analysis of the characteristics of SUV uptakes of the metastatic lymph nodes

研究代表者

佐々木 美穂 (SASAKI, Miho)

長崎大学・病院(歯学系)・助教

研究者番号：10437874

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：FDG-PET検査における癌のリンパ節転移診断について、FDGのがん細胞への取り込みにより生じるSUV上昇の機序を明らかにするために、がん細胞に現れる遺伝子と糖代謝活性との関連について、組織学的ならびに生化学的解明を試みた。また頭頸部癌患者のFDG-PET検査などを基に、原発巣と転移リンパ節のFDG取り込みの関係について画像診断学的に解析した。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the FDG uptake of the metastatic lymph adenopathy of head and neck malignant tumors using in vivo and in vitro methods. In vivo assessment, it is appeared that cPLA2 knock-out mice had less tendency to lymph node metastasis compared with wild type. It is supposed that angiogenetic feature is different between these two groups, that causes the difference in the glucose metabolism. In vitro assessment, we evaluated the SUVs and Diffusion-weighted imaging parameters of head and neck malignant tumors with or without lymph nodes metastasis. As the increase of SUVmax of primary tumors, the SUVmax of metastatic lymph nodes also increases, but not significant. SUVmax of the metastatic lymph node correlates Diffusion-weighted MR parameters, such as ADC. It is appeared that necrotic area within the metastatic lymph nodes influences the SUV uptake and ADC of the metastatic lymph nodes.

研究分野：医歯薬学

キーワード：SUV FDG-PET 転移リンパ節 MRI

1. 研究開始当初の背景

1980年代より発展してきたPETイメージングにより、画像診断は従来(MRIやCT)の「存在診断」から代謝に基づく「機能診断」へと大きく進歩した。特にFDG-PETでは糖代謝の亢進した細胞や組織を画像化する事により、悪性腫瘍や再発の早期診断、治療効果の早期判定等への有効性が確立されている。しかしながら、FDG集積は正常組織や炎症組織でも見られるため特異度が低いのが欠点であり、腫瘍と炎症、または生理的集積との鑑別や、転移リンパ節か炎症性/反応性リンパ節かの鑑別が困難な事も少なからず経験する。また前述した様いがん細胞が乏しいと思われる部位でも非常に高集積に見える事もある。このようにFDG-PETにより機能診断ができるというものの、その集積様相についてはまだ十分に解明されているとは言えない。また通常FDG-PETでリンパ節転移を診断する際は、SUVの上昇を目安にする。しかし、実際には病理組織像である程度の大きさの壊死巣が確認でき、がん細胞が存在しないか非常に少ないと思われるにもかかわらず、FDG-PET像を見直してみるとリンパ節全体が非常に高集積を示していることは少なからず経験する。

2. 研究の目的

本研究では上述のような病理組織像とFDG-PET像との食い違いを踏まえて、日常的に我々が見ている転移リンパ節のSUVの上昇が、本当は何を見ているのかについて細胞組織レベルで解明する事を目的とする。転移リンパ節内のがん細胞とリンパ組織に現れる糖代謝活性やFDG取り込み能の変化、およびその相互的影響を、in vitroならびにin vivoにおいて解析する。

3. 研究の方法

in vitro研究としてがんリンパ節転移モデルマウスを用いた研究、またin vivo研究として頭頸部癌患者のデータ解析の2つについて、個々に以下の方法で行った。

(1) がんリンパ節転移モデルマウスを用いた研究

悪性黒色腫細胞(B-16-F10)細胞を通常に従い培養する(10%FBS、1%P&S含有DMEM培地)、培養細胞 1×10^6 個を50 μ lのPBSで懸濁し、6週齢マウス(BALB/c、オス、cPLA2欠損および野生型)の後ろ脚肉球部に麻酔下にてマイクロシリンジを用いて注入する。経時的に原発巣を観察する。その後、経時的に解剖し漆窩リンパ節を精査する。

(2) 頭頸部癌患者のデータ解析

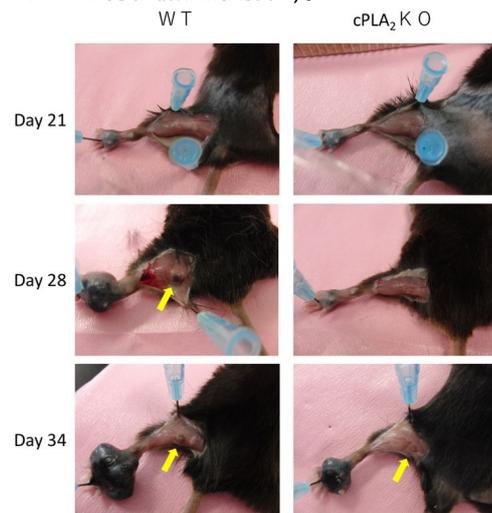
FDG-PET検査およびMRI検査を施行した頭頸部癌患者105例のうちFDG-PET検査で原発巣に明らかな集積が見られなかった3例を除く102例を対象とした。内訳は舌癌32例、歯肉癌30例、口底癌9例、下咽頭癌10例、上咽頭癌5例、喉頭癌4例、頬粘膜

癌4例、中咽頭癌4例、上顎洞癌2例、外耳道癌1例、口唇癌1例、篩骨洞癌1例である。これらの患者の原発巣及び転移リンパ節(病理学的に確定されたもの)のSUVやMRI拡散強調撮像パラメータを計測した。SUVについては測定対象に関心領域VOIを設定し、しきい値を2.5に設定した場合と、大動脈弓の平均 $SUV \pm 2SD$ をしきい値に設定した場合の SUV_{max} 、MTVおよびTLGをそれぞれ計算した。

4. 研究成果

(1) がんリンパ節転移モデルマウスを用いた研究

悪性黒色腫B16-F10細胞をマウスに注入した後、経時的に足裏に腫瘍が形成され、漆窩リンパ節に転移が発症した(下図参照)。cPLA2欠損(KO)マウスと野生型(WT)を比較すると、WTは腫瘍の増大は速く、リンパ節転移(黄矢印)は28日目から確認されたのに比較して、KOマウスでは腫瘍の増大は遅く、リンパ節転移の発症も遅かった。cPLA2は腫瘍のangiogenesisを促進することが知られており、cPLA2が糖代謝活性にも影響を及ぼし腫瘍の増大やリンパ節転移に関与すると考えられた。PET撮像法を応用したcPLA2の役割の解明については共同研究者が引き続き解析を行っている(基盤研究(C)、課題番号16K11512、分子イメージングを用いたcPLA2欠損マウスにおける骨代謝異常解析)。

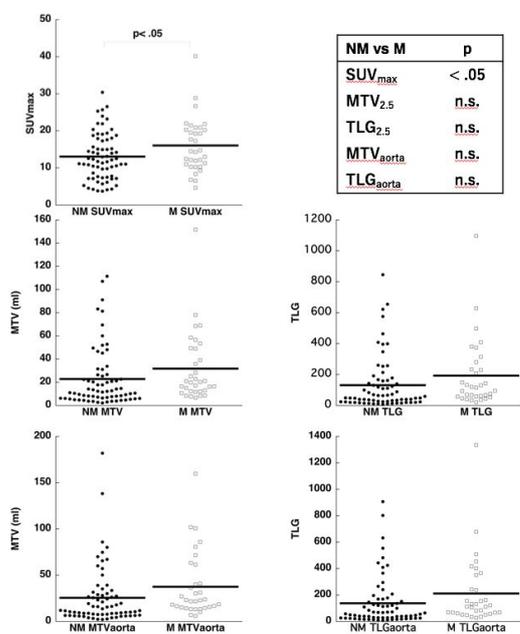


(2) 頭頸部癌患者のデータ解析

まず原発巣については、 SUV_{max} とMTV、TLGの間には下表の通りいずれも有意な相関が見られた。

| | 相関係数 | p |
|------------------------------|------|--------|
| SUV_{max} vs $MTV_{2.5}$ | 0.66 | <.0001 |
| SUV_{max} vs MTV_{aorta} | 0.66 | <.0001 |
| SUV_{max} vs $TLG_{2.5}$ | 0.67 | <.0001 |
| SUV_{max} vs TLG_{aorta} | 0.67 | <.0001 |
| $MTV_{2.5}$ vs MTV_{aorta} | 0.96 | <.0001 |

次に頸部郭清術で確定された頸部リンパ節転移を認めなかった(NM群)69症例と頸部リンパ節転移を認めた(M群)33症例の原発巣のSUVを比較した。その結果、SUVmaxは転移ありの群が転移なしの群よりも有意に値が大きくなっていった。一方、MTVやTLGに関しては、転移ありの群が転移なしの群よりも値は大きい傾向にあったが、有意差は認められなかった。これはしきい値SUVを2.5とした時と、大動脈弓の平均SUV+2.5SDをしきい値としたときでもほとんど同様の結果となった(Mann-Whitney U test、下図)。従って、原発巣のSUVの高低が頸部リンパ節転移と関連していることから原発巣の糖代謝がリンパ節転移発症に影響を及ぼしていることが示唆され、SUVmaxがその指標として用い得ることが示唆された。しかしながらMTVやTLGについても同様の結果が得られたため、今後更に多くの症例で多角的な検討を加える必要があると思われた。



最後に転移リンパ節のSUVについて検討した。対象としたのはFDG-PET/CT検査と拡散強調撮像(b値は0から1000 s/mm²までの間で11段階設定)を行っている21症例である。内訳は男性16例、女性5例、原発巣は歯肉癌5例、舌癌5例、頬粘膜癌3例、口蓋癌1例、口底癌4例、下咽頭癌3例である。頸部郭清にて病理組織学的に確認されたリンパ節の中から、DWIとFDG-PET/CTで存在が一致したリンパ節は33リンパ節であった。内訳は転移なし(Non-meta、短径平均7±2 mm)12個、節外進展無し転移リンパ節(ENS-、短径平均9±3 mm)8個、節外進展有り転移リンパ節(ENS+、短径平均12±5 mm)13個である。これらの原発巣およびリンパ節について、SUVの他、拡散強調撮像から求められるperfusion parameter (PP)やapparent diffusion coefficient (ADC)を計算した。その結果、

原発巣のSUVmaxが高くなるにつれて、転移リンパ節のSUVmaxも高くなる傾向が見られたが、有意な相関は確認できなかった。転移リンパ節に関しては、リンパ節の短径が増加するにつれてSUVmaxとADCは有意な増加が見られたが、PPは有意な変化は見られなかった。これは転移リンパ節では短径が増加するにつれて、内部の壊死の割合が増加していることを示唆する。ENS(-)リンパ節とENS(+)リンパ節を比較すると、SUVmaxはENS(+)リンパ節のほうが有意に高かった(p<.05)。

今回の結果より、リンパ節内で転移巣の拡大に伴い代謝活性が上昇しFDG取り込みは増大するが、同時に起こる壊死の進行に伴い組織内プロトン含有量が増加しADCが増加する。このとき組織の毛細血管の灌流は増加しておりFDG取り込みにも関与していると考えられるが、今回の結果ではその点までは明らかにされなかった。今後は、更に多くの症例での解析を行う必要があると考えられた。

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)

Arterial Spin Labeling Imaging for the Parotid Glands of Patients with Sjögren's Syndrome.

Kami YN, Sumi M, Takagi Y, Sasaki M, Uetani M, Nakamura T.

PLoS One.

2016 Mar 9;11(3):e0150680.

doi: 10.1371/journal.pone.0150680.

eCollection 2016. 査読有

Salivary gland ultrasonography as a primary imaging tool for predicting efficacy of xerostomia treatment in patients with Sjögren's syndrome.

Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Sato S, Kawakami A, Nakamura T.

Rheumatology (Oxford).

2016 Feb;55(2):237-45.

doi: 10.1093/rheumatology/kev278.

Epub 2015 Sep 2. 査読有

Length of intact plasma membrane determines the diffusion properties of cellular water.

Eida S, Van Cauteren M, Hotokezaka Y, Katayama I, Sasaki M, Obara M,

Okuaki T, Sumi M, Nakamura T.

Sci Rep.

2016 Jan 11;6:19051.

doi: 10.1038/srep19051. Erratum in: Sci

Rep. 2016;7:25681. 査読有

GSK-3β-dependent downregulation of γ-taxilin and αNAC merge to regulate

ER stress responses.
Hotokezaka Y, Katayama I, van Leyen K, Nakamura T.
Cell Death Dis.
2015 Apr 16;6:e1719.
doi: 10.1038/cddis.2015.90. 査読有

Simple and reliable determination of intravoxel incoherent motion parameters for the differential diagnosis of head and neck tumors.
Sasaki M, Sumi M, Eida S, Katayama I, Hotokezaka Y, Nakamura T.
PLoS One.
2014 Nov 17;9(11):e112866.
doi: 10.1371/journal.pone.0112866.
eCollection 2014. 査読有

Ultrasonography as an additional item in the American College of Rheumatology classification of Sjögren's syndrome.
Takagi Y, Sumi M, Nakamura H, Iwamoto N, Horai Y, Kawakami A, Nakamura T.
Rheumatology (Oxford).
2014 Nov 53(11):1977-83.
doi: 10.1093/rheumatology/keu238.
Epub 2014 Jun 6. 査読有

Head and neck tumours: combined MRI assessment based on IVIM and TIC analyses for the differentiation of tumors of different histological types.
Sumi M, Nakamura T.
Eur Radiol.
2014 Jan 24(1):223-31.
doi: 10.1007/s00330-013-3002-z.
Epub 2013 Sep 8. 査読有

Intravoxel incoherent motion imaging of masticatory muscles: pilot study for the assessment of perfusion and diffusion during clenching.
Sasaki M, Sumi M, Van Cauteren M, Obara M, Nakamura T.
AJR Am J Roentgenol.
2013 Nov;201(5):1101-7.
doi: 10.2214/AJR.12.9729. 査読有

[学会発表](計 13 件)

佐々木美穂, 片山郁夫, 佛坂由可, 高木幸則, 榮田 智, 角 美佐, 中村 卓 :
モニタ診断に対応した歯学部臨床実習生への読影教育システムの構築
第 36 回関西・九州合同地方会 (福岡)
2016 12/10
AQUA 博多
(福岡県・福岡市)

高木幸則 : 当院における口腔乾燥症外来の取り組み～ドライマウスの診断と治療
長崎シェーグレン症候群研究会
2016 11/8
ベストウエスタンプレミアホテル長崎
(長崎県・長崎市)

佛坂由可, 片山郁夫, 中村 卓 : DNA 傷害と低酸素ストレスに共通する death signal 経路の同定
日本歯科放射線学会 第 57 回学術大会・第 13 回定例総会
2016 6/17-19
大阪国際会議場「グランキューブ大阪」
(大阪府・大阪市)

片山郁夫, 佛坂由可, 田代茂樹, 氏家眞幸, 中村 卓 : cPLA₂ 欠損マウスにおける破骨細胞形成と活性について
日本歯科放射線学会 第 57 回学術大会・第 13 回定例総会
2016 6/17-19
大阪国際会議場「グランキューブ大阪」
(大阪府・大阪市)

榮田 智, 高木幸則, 佐々木美穂, 角 美佐, 中村 卓 : 頸部リンパ画像診断報告データベース
日本歯科放射線学会 第 57 回学術大会・第 13 回定例総会
2016 6/17-19
大阪国際会議場「グランキューブ大阪」
(大阪府・大阪市)

角 美佐, 中村 卓 : 頭頸部扁平上皮癌後発転移における節外進展の重要性
日本歯科放射線学会 第 57 回学術大会・第 13 回定例総会
2016 6/17-19
大阪国際会議場「グランキューブ大阪」
(大阪府・大阪市)

高木 幸則 : 超音波画像診断によるシェーグレン症候群の治療効果予測
第 24 回日本シェーグレン症候群学会学術集会
2015 9/18-19
京王プラザホテル
(東京都・新宿区)

角 美佐, 佐々木美穂, 高木幸則, 榮田智, 中村 卓 : 唾液腺癌の MR イメージング
第 19 回臨床画像大会および教育研修会
2014 10/31-11/2
岡山大学鹿田キャンパス J ホール
(岡山県・岡山市)

高木幸則, 中村 卓 : 超音波画像診断によるシェーグレン症候群の治療効果予測

第 19 回臨床画像大会および教育研修会
2014 10/31-11/2
岡山大学鹿田キャンパス J ホール
(岡山県・岡山市)

榮田 智, 高木幸則, 佐々木美穂, 角 美佐, 中村 卓: 顎骨に発生した筋上皮癌の 1 例

第 19 回臨床画像大会および教育研修会
2014 10/31-11/2
岡山大学鹿田キャンパス J ホール
(岡山県・岡山市)

中村 卓: 歯科の立場から見たシェーグレン症候群: 口腔乾燥症改善の試み
第 23 回日本シェーグレン症候群学会学術集会
2014 9/12-13
長崎ブリックホール
(長崎県・長崎市)

中村 卓: シェーグレン症候群および IgG4 関連疾患における唾液腺超音波画像診断の有用性
第 23 回日本シェーグレン症候群学会学術集会
2014 9/12-13
長崎ブリックホール
(長崎県・長崎市)

角 美佐: 頭頸部疾患の MRI-DWI と Dynamic CE
第 43 回 頭頸部・胸部画像研究会
2014 5/24
東京ステーションコンファレンス
(東京都・千代田区)

〔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
www.nagasaki-u.ac.jp

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐々木 美穂 (SASAKI, Miho)
長崎大学・病院(歯学系)・助教
研究者番号: 1 0 4 3 7 8 7 4

(2) 研究分担者

中村 卓 (NAKAMURA, Takashi)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・教授
研究者番号: 3 0 1 7 2 4 0 6

角 美佐 (SUMI, Misa)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・準教授
研究者番号: 9 0 2 8 4 7 0 2

佛坂 由可 (HOTOKEZAKA, Yuka)
長崎大学・病院(歯学系)・講師
研究者番号: 1 0 2 4 4 0 8 9

片山 郁夫 (KATAYAMA, Ikuo)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教
研究者番号: 8 0 2 9 5 0 8 9

榮田 智 (EIDA, Sato)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教
研究者番号: 8 0 3 2 5 6 6 2

高木 幸則 (TAKAGI, Yukinori)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・助教
研究者番号: 3 0 2 9 5 0 8 4

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者 なし