

平成 29 年 5 月 10 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860962

研究課題名(和文) 乳癌のコンパニオン診断に向けた3T-MRIのマルチパラメトリック解析モデルの開発

研究課題名(英文) Development of a multi-parametric analysis model using 3T-MRI for companion diagnosis of breast cancer

研究代表者

加藤 扶美 (Kato, Fumi)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：80399865

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：我々の施設ではMRIを用いて乳癌のサブタイプを予測するモデルを確立するため、MRIによる腫瘍の形態とみかけの拡散係数ADC値について乳癌のサブタイプで検討を行い、予後良好なルミナルA乳癌が形態的に異なり、最小ADC値が有意に高く、トリプルネガティブ乳癌の中で低～中悪性度の特殊型が、高悪性度の通常型よりも最小ADC値が高い事を示した。MRI用血流解析ソフトウェアを開発し、腫瘍と背景乳腺の血流を定量化して解析を行い、トリプルネガティブ乳癌の診断能が向上することを示した。さらに新たな指標である拡散尖度K値について、ホルモン受容体陽性乳癌や腋窩リンパ節転移陽性乳癌でK値が有意に高いことを示した。

研究成果の概要(英文)：We compared morphology and minimum ADC values of diffusion weighted imaging between breast cancer subtypes. Luminal A breast cancer, which has the best prognosis, showed morphological differences from other subtypes. Minimum ADC values of Luminal A were significantly higher than that of Luminal B. Minimum ADC values of special-types of triple-negative breast cancer, which show low to intermediate malignancy, were significantly higher than that of ductal types (invasive ductal carcinoma) of triple-negative breast cancer, which tend to show high malignancy. We analyzed vascularity of lesion and background breast parenchyma using newly developed software for dynamic breast MRI, and improvement of diagnostic accuracy for triple-negative breast cancer was shown. We also analyzed K value, a new imaging index for cellular function, on diffusion kurtosis imaging, showing hormone-receptor positive breast cancer and breast cancers with positive axillary lymph nodes had higher K values.

研究分野：放射線診断学

キーワード：MRI 乳癌

1. 研究開始当初の背景

(1) 乳癌におけるサブタイプ分類

乳癌は、遺伝子発現や細胞増殖能により、ホルモン受容体（エストロゲン受容体：ER、プロゲステロン受容体：PgR）陽性のルミナル乳癌、HER2 陽性の HER2 陽性乳癌、ホルモン受容体と HER2 のいずれも陰性のトリプルネガティブ乳癌といったサブタイプに分類される。

このサブタイプにより治療に選択すべき薬物や治療戦略が異なる（表 1）。

サブタイプ		治療	
ホルモン受容体陽性	ルミナルA	ホルモン療法	
	ルミナルB	HER2 陰性	ホルモン療法 +/- 化学療法
		HER2 陽性	化学療法+抗HER2療法 +ホルモン療法
HER2陽性		化学療法+抗HER2療法	
トリプルネガティブ		化学療法	

表 1：サブタイプと治療法

(2) 乳癌診療における MRI の役割

乳癌領域の診療において、MRI は腫瘍の良悪性の鑑別や乳癌の広がり診断の目的で広く行われている。

最近の高磁場 3T MRI では、高精細な形態画像に加え、血流情報、拡散強調像や拡散尖度画像といった組織機能を反映した画像が取得できる。

特に機能画像は悪性度の指標として注目されており、新たな機能画像である拡散尖度画像は、より微細な生体構造を反映している可能性がある。

2. 研究の目的

3T 乳癌 MRI から得られる形態・血流・機能情報および臨床情報と乳癌のバイオマーカーや病理学的因子を単変量および多変量的に解析し、マルチパラメトリックな統計モデルを用いて、「乳癌のサブタイプ予測モデル」の開発を目指す。

さらには画像情報を治療薬の選択や予後予測のために役立てるコンパニオン診断を目指す。

(1) 3T 乳癌 MRI から得られる乳癌病変部の形態・機能情報を乳癌のバイオマーカーや病理学的因子、サブタイプと比較し解析する。特に拡散強調像の指標である ADC（みかけの拡散係数）値において、最小 ADC 値の有用性を検討する。

(2) 3T 乳癌 MRI における乳癌病変部および背景乳腺組織の血流解析を行い、臨床情報や他の画像情報とあわせて、サブタイプ間で比較する。

(3) 新たな機能画像である拡散尖度画像の指標である拡散尖度 K 値と乳癌の病理学的因子を比較し、K 値の有用性を検討する。

3. 研究の方法

(1) 3T 乳癌 MRI における乳癌の形態、拡散強調像での最小 ADC 値とサブタイプの比較。

3T 乳癌 MRI において腫瘍の形態を詳細に検討し、それぞれのサブタイプの間で比較する。

拡散強調像の ADC マップにおいて病変部の最小 ADC 値を計測し、サブタイプ間で比較する。

一般的に予後不良とされているトリプルネガティブ乳癌について、高悪性度の通常型と、低～中悪性度を含む特殊型に分けて検討を行う。

(2) 乳癌 MRI の血流解析ソフトウェアの開発とそのソフトウェアを用いた 3T 乳癌ダイナミック MRI での腫瘍と背景乳腺の血流動態の解析とサブタイプ間での比較。

乳癌腫瘍および背景の乳腺組織の血流を解析するソフトウェアを新たに開発し、そのソフトウェアを用いて 3T 乳癌ダイナミック MRI における乳癌病変部と背景乳腺組織の血流解析を行い、腫瘍の形態や臨床情報とあわせてサブタイプ間で様々な統計モデルも用いて比較・検討する。

(3) 新たな機能画像の指標である拡散尖度画像の K 値と乳癌の病理学的因子の検討。

拡散尖度画像から、拡散尖度（K）のマップを作成し、乳癌病変部の K 値を計測する。

乳癌病変部の K 値をバイオマーカーやリンパ節転移といった乳癌の病理学的因子と比較・検討する。

4. 研究成果

(1) 3T 乳癌 MRI における乳癌の形態、拡散強調像での最小 ADC 値とサブタイプの比較。

3T 乳癌 MRI の高精細な形態画像詳細に評価し、さらに拡散強調像における病変部の最小 ADC 値を計測し、これらをサブタイプ間で比較した。

ホルモン陽性乳癌（ルミナル乳癌について）の解析結果

最も予後良好なルミナル A 乳癌が他のサブタイプと比較して、スピクラを伴う頻度が有意に高く、辺縁がリング状に造影される rim enhancement を示す頻度が有意に少ないことが示された。

また、ルミナル A 乳癌の最小 ADC 値が、より悪性度の高いルミナル B 乳癌と比べて有意に高いことが示された。

ルミナル乳癌においては、細胞増殖能の指標である Ki-67 の多寡が悪性度を評価する上

で重要となるが、その Ki-67 が最小 ADC 値と有意な負の相関を示すことが明らかとなった。

トリプルネガティブ乳癌についての解析結果

一般的に予後不良とされるトリプルネガティブ乳癌において、より悪性度の高い通常型（浸潤性乳管癌）と低～中悪性度の特殊型にわけて検討を行った。

両者の間では、形態的には差異はないが、最小 ADC 値が有意に異なり、特殊型の最小 ADC 値が通常型と比較し有意に高いことを初めて示した。

この解析結果は、European Journal of Radiology (2016) に "Differences in morphological features and minimum apparent diffusion coefficient values among breast cancer subtypes using 3-tesla MRI" として原著論文の形式で報告済みである。

(2) 乳腺 MRI の血流解析ソフトウェアの開発とそのソフトウェアを用いた 3T 乳腺ダイナミック MRI での腫瘍と背景乳腺の血流動態の解析とサブタイプ間での比較。

3T 乳腺ダイナミック MRI における乳癌の病変部および背景の乳腺組織の血流を定量化するソフトウェアを開発し、そのソフトウェアを用いて乳癌病変部および背景乳腺の血流解析を行った。

血流解析の結果を形態評価や臨床情報とあわせて解析を行ったところ、背景乳腺の血流評価を加えることで予後不良とされるトリプルネガティブ乳癌の診断能が向上することが示された。

この解析結果は、研究代表者である加藤扶美の指導のもとワン ジェフリー学術研究員が PLoS One (2015) に "Identifying Triple-Negative Breast Cancer Using Background Parenchymal Enhancement Heterogeneity on Dynamic Contrast-Enhanced MRI: A Pilot Radiomics Study" として原著論文の形式で報告済みである。

(3) 新たな機能画像の指標である拡散尖度画像の K 値と乳癌の病理学的因子の検討。

拡散尖度画像から K 値のマップを作成し乳癌の病変部の K 値を計測した。K 値とバイオマーカーや腋窩リンパ節転移の有無などの乳癌の病理学的因子との比較、検討を行った。

K 値とバイオマーカーとの検討

ER 陽性乳癌の K 値が ER 陰性乳癌の K 値と比較し有意に高く（図 1）、PgR 陽性乳癌の K 値が PgR 陰性乳癌に比し有意に高いことが示された。

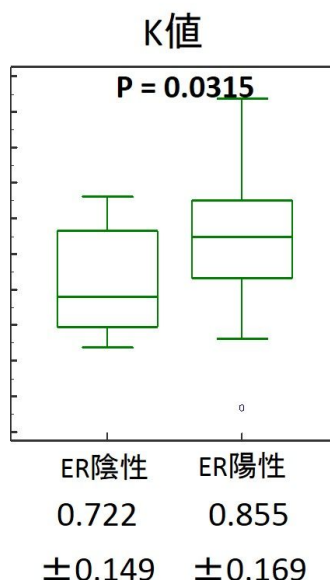


図 1：ER 陽性乳癌と ER 陰性乳癌の K 値の比較。ER 陽性乳癌で有意に高い。

K 値と腋窩リンパ節転移との検討

腋窩リンパ節転移陽性乳癌の K 値が、腋窩リンパ節転移陰性乳癌よりも有意に高いという結果が得られた（図 2）。

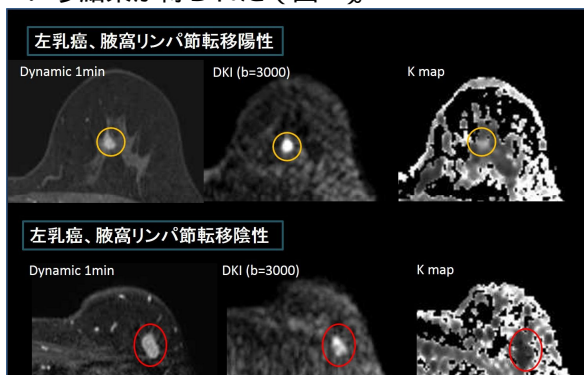


図 2：腋窩リンパ節転移陽性乳癌と腋窩リンパ節転移陰性乳癌の比較。K map（右）において腋窩リンパ節転移陽性乳癌では K 値が高く（上段右）、腋窩リンパ節転移陰性乳癌では K 値が低い（下段右）。

この結果は、2016 年 6 月の第 24 回日本乳癌学会学術総会において、“3T 乳腺 MRI における拡散尖度画像を用いた浸潤性乳癌の評価：バイオマーカーおよび腋窩リンパ節転移との比較”として厳選口演の形式で報告済みである。

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 2 件)

Kato F, Kudo K, Yamashita H, Wang J, Hosoda M, Hatanaka KC, Mimura R, Oyama-Manabe N, Shirato H: Differences in morphological features

and minimum apparent diffusion coefficient values among breast cancer subtypes using 3-tesla MRI. Eur J Radiol. 85: 96-102, 2016 (査読あり), doi: 10.1016/j.ejrad.2015.10.018

Wang J, Kato F, Oyama-Manabe N, Li R, Cui Y, Tha KK, Yamashita H, Kudo K, Shirato H. Identifying Triple-Negative Breast Cancer Using Background Parenchymal Enhancement Heterogeneity on Dynamic Contrast-Enhanced MRI: A Pilot Radiomics Study. PLoS One. 10(11): e0143308, 2015 (査読あり), doi: 10.1371/journal.pone.0143308.

〔学会発表〕(計3件)

加藤扶美、工藤與亮、藤原太郎、Jeff Wang、杉森博行、山下啓子、細田充主、真鍋徳子、三村理恵、白土博樹、3T 乳腺 MRI における拡散尖度画像を用いた浸潤性乳癌の評価：バイオマーカーおよび腋窩リンパ節転移との比較、第24回日本乳癌学会学術総会、2016年6月16日 - 2016年6月18日、東京ビッグサイト(東京都江東区)

加藤扶美、工藤與亮、藤原太郎、Jeff Wang、杉森博行、山下啓子、細田充主、三村理恵、宮本憲幸、真鍋徳子、Diffusion kurtosis imaging at 3T MRI for invasive breast cancer: prediction of axillary lymph node metastasis、2015年4月16日 - 2015年4月19日、パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

加藤扶美、工藤與亮、三村理恵、藪崎哲史、坂本圭太、宮本憲幸、真鍋徳子、藤原太郎、杉森博行、山下啓子、細田充主、Jeff Wang、白土博樹、3T 乳腺 MRI における拡散尖度画像の検討、2014年10月24日 - 2014年10月25日、長陵会館(宮城県仙台市)

〔その他〕

ホームページ等
北海道大学大学院医学研究科放射線医学分野
<http://rad.med.hokudai.ac.jp/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

加藤 扶美 (FUMI KATO)
北海道大学・大学病院・助教
研究者番号：80399865

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

ワン ジェフリー (JEFF WANG)
北海道大学・大学院医学研究科・学術研究員