

課題番号 64

FDG-PET/CT テクスチャ解析を用いた新しい膵癌予後予測 バイオマーカーの開発

[1] 組織

代表者：有明 恭平

(東北大学病院・肝胆膵外科)

対応者：瀧 靖之、武藤 達士

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

舘脇 康子 (東北大学加齢医学研究所)

下村 英雄 (東北大学加齢医学研究所)

寺尾 千秋 (東北大学加齢医学研究所)

齊藤 涼子 (東北大学病院・病理部)

真壁 さやか (東北大学加齢医学研究所)

後藤 公美 (東北大学加齢医学研究所)

研究費：物件費 30 万円

[2] 研究経過

膵癌は消化器癌の中で最も予後不良な疾患の一つで、外科的切除が唯一の根治治療である。化学放射線療法飛躍的な発展に伴い、近年では術前治療を行い腫瘍を縮小させたのちに根治切除が得られるケースが増加しており、このような場合、治療後に腫瘍細胞を含まない腫瘍が残存することも多く、従来の形態学的な存在診断のみでは予後予測や治療戦略の判断が困難になりつつある。

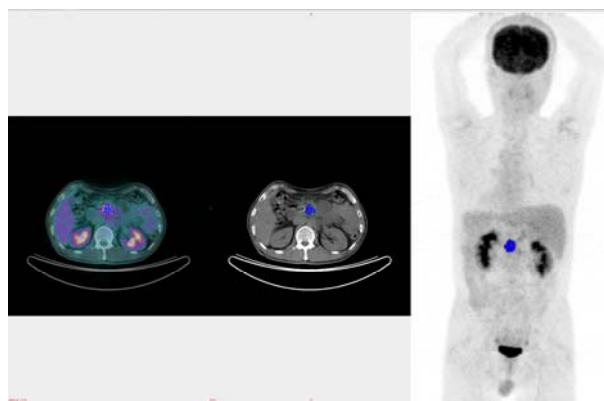
FDG-PET/CT により算出される SUVmax は多くの悪性腫瘍において予後予測バイオマーカーとしての地位を確立している。膵癌においても SUVmax は生命予後と関連することが報告されており、申請者らは膵癌切除症例 150 例の術前 SUVmax を検討し、SUVmax が生命予後だけではなく、肝転移再発や腹膜播種再発の独立したリスク因子であることを報告した。ただし、SUVmax は病変内部の最も集積の高いボクセルの値のみを示すパラメータであり、膵癌腫瘍内部での悪性度の高い腫瘍細胞や治療抵抗性の低酸素細胞、間質組織、治療後の炎症細胞浸潤などの組織が混在する不均一な性質を反映したものではない。工学系の領域で発達した画像解析技術であるテクス

チャ解析は、画素値配列の規則性、複雑性、パターンの均質性などを数値化する手法で、近年は MRI や PET などの医療画像への応用が進められている。本解析を FDG-PET/CT に適用することで、腫瘍不均一性などの病変内の組織構築に関する新たな情報が FDG-PET/CT から定量値として得られる可能性がある。

本研究では、膵癌 FDG-PET/CT 画像のテクスチャ解析を行い、腫瘍内部の不均一性が予後や再発様式にどのように影響するかを調べ、膵癌の新たな予後予測バイオマーカーを開発することを目的とする。

以下、研究活動状況の概要を記す。

2014 年から 2015 年に東北大学病院 肝胆膵外科で手術を行った連続 104 例の膵癌手術症例を抽出し、FDG-PET/CT 画像の解析と、これに対応した膵癌摘出検体の病理染色を行った。



図：image J による FDG-PET/CT の MTV 測定

青で示された領域が膵癌の MTV41 (関心領域内に含まれる SUVmax の 41% 以上の値を持ったボクセルの体積) を示す。これにより定義された MTV 領域内のテクスチャパラメータの測定を行った。

FDG-PET/CT の画像解析については、ImageJ のプラグインメニューである Beth Israel plugin を用いた。ワークステーション上で各症例の膵癌相当の FDG 集積における MTV (metabolic tumor volume) を測定し、SUVmax, SUVmean, SUVpeak などの基本

的パラメータを得るとともに、MTVとして定義した関心領域内の各種テクスチャ解析パラメータを算出した。方法論の確立に当たっては、研究代表者と加齢研側スタッフとの間でサンプル画像を用いて頻回にミーティングを開催し、候補となった各種画像解析ソフトウェア間での比較や測定方法の統一基準作成を行い、測定値の再現性を高めるように努めた。

摘出標本については分担者の齊藤によりHE染色とHIF-1 α (低酸素誘導因子)蛋白の免疫染色を行い、現在、腫瘍の最大断面で以下の項目の評価を進めている。

- ・HE染色:腫瘍細胞、線維間質、壊死、炎症細胞浸潤それぞれの占有面積の対腫瘍比
- ・HIF-1 α 免疫染色:細胞陽性率を算出し、腫瘍増殖能、低酸素領域の定量化を行う。

評価を先行して行ったサンプル20症例については、HIF-1 α の陽性率は文献的に予想されていた値よりも低かった。染色方法に関するvalidationは齊藤らによって既になされており、今回の結果は信頼に値すると考えられる。今後、MIB-1など腫瘍の予後や病型に関与の予想される蛋白因子に関して免疫染色の追加を予定している。

病理標本の検討方法や評価法については、申請者と病理部齊藤、加齢研側スタッフとの三者によってミーティングを開催し、討議を行った。来年度は病理学的評価項目に関するデータベースを作成するとともに、候補蛋白に対する免疫染色を追加する方針である。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。

まず第1に、膵癌のFDG-PET/CT画像のMTVおよびテクスチャ解析に関する方法論について詳細な検討が成され、測定法の標準化が図れた。

第2に、膵癌へのHIF-1 α の発現率が既報とは異なり少ないという結果から、予後や膵癌の病型に関与している可能性が低いという推察を得た。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、大学病院肝胆膵外科と病理部、加齢研との交流が飛躍的に活性化し、本研究の一端としての研究代表者が筆頭著者となる原著論文も出版された。

膵癌臨床におけるFDG-PETの有用性については、膵臓が解剖学的にFDGの生理的集積を伴う複数の臓器(腎、腸管)と近接しているという画像解析を行う上でのlimitationがあり、これまで十分に検討されていないという現状がある。しかし、術前化学療法が治

療戦略として選択されるようになっている近年では、化学療法後に肉眼的、構造画像(CTやMRI、US)で腫瘍が残存していたとしても、必ずしもそれがviableな腫瘍細のみを示すものではなく、治療後の瘢痕組織などを見ていることも多い。そのため、本来のviableな腫瘍の残存程度を評価する手法の開発が急務であり、機能画像としてのFDG-PETでの評価に期待が寄せられる。本研究を通して、FDG-PETの画像解析における方法論を確立し、膵癌の病型や予後予測などの臨床的なバイオマーカーとしての有用性を証明することは、膵癌の臨床に大きな発展をもたらすことが期待される。

[4] 成果資料

(1) 1. Ariake K, Motoi F, Shimomura H, Mizuma M, Maeda S, Terao C, Tatewaki Y, Taki T, Unno M, et.al. 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Predicts Recurrence in Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. J Gastrointest Surg 2017. Epub 2017 Nov 8.

(2) Fukunaga H, Mutoh T, Tatewaki Y, Shimomura H, Totsune T, Terao C, Miyazawa H, Taki Y. Neuro-mylomatosis of the brachial plexus - An unusual site of disease visualized by FDG-PET/CT. Am J Case Rep 2017;18:478-481

(3) Ariake K, Motoi F, Mizuma M, et.al. Locally advanced pancreatic cancer successfully treated by distal pancreatectomy with celiac axis resection (DP-CAR) after S-1 with radiation therapy followed by gemcitabine/nab-paclitaxel therapy: a case report. Surg Case Rep. 2017 Dec;3(1):15