

厚生科学研究費補助金(がん克服戦略研究事業) 分担研究報告書
研究テーマ: 分光内視鏡の開発とこれを用いた新しい診断法に関する研究

分担研究者 吉田茂昭 国立がんセンター東病院 副院長

研究要旨

内視鏡的分光診断の応用として、前年度に分光スペクトル上の狭帯域のみを分離可能とする内視鏡 (Narrow Band Imaging : NBI) 装置を開発した。本年度は本装置の臨床的有用性を検討するため、食道(頭頸部領域を含む)・胃・大腸の症例 132 病変を対象に通常内視鏡像と NBI 画像の比較検討を行った。その結果、青色狭帯域では全例通常観察の場合とは全く異なる粘膜表層の微細構築像を明瞭に描出し得ることが明らかとなった。特に、頭頸部領域の異型上皮、食道がんの上皮内進展、胃小区像、大腸の腺口形態様の所見は再現性が高く特徴的であることが確認され、今後の様々な診断学的応用が期待された。

A. 研究目的

早期診断は最近著しい進歩を遂げており、消化管の領域では色調や顆粒状の凹凸など僅かな粘膜面の変化を示す早期がんの存在が明らかにされている。しかし、これらの病変を的確に診断するには個人的な経験や勘に頼らざるを得ず、客観的な診断法が望まれている。本研究では分光特性に基づいた内視鏡診断装置を開発し、より客観的な病変分類や生体構造に関する解析を行うとともに、がん病変の分光特性を最大限に把握して、これらの情報を迅速かつ再現性をもった診断情報として出力し得る内視鏡診断支援システムを開発することを目的としている。また、将来的には分光診断情報に基づいた内視鏡装置の観察能力向上を実現することも目的としている。

B. 研究方法

[背景]これまで内視鏡的分光測定装置を開発し、胃・大腸を中心とした 4902 Spectral Data (735 例) の解析を行い、分光特性の違いを捉えることで統計学的に腫瘍と非腫瘍が鑑別可能であることを明らかにしてきた。これらの分光パターンを詳細に検討すると、青色 (RGB の B 領域) の短波長域に判別特性が存在することが示唆された。そこで、RGB それぞれの短波長域のみの画像を分離描出し得る内視鏡装置 (Narrow Band Imaging : NBI) を試作し、消化管領域における臨床的有用性の検討を行った。
[機器・方法] Olympus 社製面順次電子スコープシステム (EVIS) の光源装置 CLV-U40D に内蔵される回転カラーフィルターを RGB 別に狭帯域フィルター (R:

590-610nm, G:530-550nm, B:400-430nm) に変更した。これに拡大内視鏡 Q240Z を組み合わせ、病変の観察に用いた。まず通常光源を用いて病変部位の観察を行い、引き続き試作した光源装置に切り替えて同一部位の観察を行った。観察は通常倍率下および拡大倍率下で行い、得られた画像は RGB 画像のほか RG B の各成分ごとの画像をモニター上に表示して従来の RGB の各画像と比較し、早期がん症例を含む 132 病変 (大腸 73 病変, 胃 39 病変, 食道 20 病変) について所見の描出能を検討した。

C. 研究成果

通常の RGB 画像と狭帯域画像をそれぞれ対応し比較検討すると、食道、胃、大腸ともに狭帯域フィルターの B 画像において通常フィルターの B 画像の場合とは全く異なる粘膜表層の構築像が明瞭に描出された。食道観察応用症例として、Gastroesophageal reflux disease (GERD) 症例では NBI system で円柱上皮が茶色に描出され、拡大観察では表面の脳回状パターンが明瞭に観察された。食道癌症例では、NBI system で上皮乳頭内毛細血管ループ (intra-papillary capillary loop: IPCL) が明瞭に描出された。これにともなって NBI Blue image では癌の拡がりルゴール染色の必要なく明瞭に描出し得た。また、頭頸部領域では異型上皮が黒色に描出され、ルゴール染色が不可能な本領域の早期癌発見につながる可能性が示唆された。さらに早期胃癌症例 (signet ring cell carcinoma) では、退色域を NBI system の Blue image で明瞭に描出し得た。一方、大腸では腺口構造が特に拡大観察下で

きわめて明瞭に認められ、その形態学的特徴像から腫瘍と非腫瘍の鑑別がきわめて容易であり、一部においては癌と非癌の鑑別も行い得た。

D. 考察

狭帯域の内視鏡観察はモノクロ像ではあるが、通常のカラ観察では得られない診断情報を提供し得る。このことは一面で色素内視鏡検査と相通じるが、光源の切り替えによって容易に所見を比較し得る点で、また色素撒布による有害事象を懸念する必要がない点で更に有利であろうと考えられる。臨床的有用性が示された 400-430nm の波長域は理論的には粘膜表面から 800 μ 程度深層の反射光を限定的に捉えているものと考えられ、このため血管網の立体構造や食道がんの上皮内進展部(粘膜上皮の深層方向への肥厚を伴う)や頭頸部領域での異型上皮の観察が容易になったものと推定される。また、大腸腫瘍では拡大観察を併用することで、腺口形態様の微細構造が明らかにされたが、色素を併用した通常の拡大観察所見とは多少ニュアンスを異にしており、実際に何を見ているのかについては不明な部分も少なくない。この点については更なる検討が必要と考えている。

また、狭帯域で観察を行うには大きな光量が求められるが、現行のハロゲンランプで対応する場合は寿命が短く長期の使用に耐えられない。この点の改善も検討課題の一つである。

今後は狭帯域フィルターの周波数域「波長帯域」を変化させること等により、消化管の診断精度の向上、病態の解明などへの更なる応用が期待される。

E. 結論

今回試作した狭帯域フィルターを用いた電子内視鏡診断装置観察では、400-430nm の波長域において通常観察の場合とは異なる粘膜構造の描出に成功した。特定の分光域を選別することでこれまでにない診断情報を得るといった新たな方法論が見いだされたことは、今後の診断支援システムを構築する上で大きな一歩となり得るものである。

F. 健康危険情報

健康危険情報として報告すべきものはなし

G. 研究発表

1.論文発表

1)Kato S., Yoshida S., et al. Blind assessment of color

ectal lesions using magnifying colono-scopy and mucosal dye spraying: can significant lesions be distinguished? Endoscopy. 2001; 33(4): 306-10

2)Arao J., Yoshida S., et al. Cyclooxygenase-2 is overexpressed in serrated adenoma of the colorectum. Dis Colon Rectum. 2001; 44(9): 1319-23.

3) Naylor GM, Yoshida S. et al. A 0.8-mm depressed adenoma of the colon with high-grade dysplasia. Endoscopy. 2001; 33(10): 891-3

4)Tonooka T,Yoshida S., et al. Adenocarcinoma in solitary large hyperplastic polyp diagnosed by magnifying colonoscope. Dis Colon Rectum. 2002 (in press)

5)佐野 寧、吉田茂昭、他：狭帯化 RGB filter 内蔵 narrow band imaging (NBI) system の開発・臨床応用。胃と腸。2001; 36(10): 1665-9

2.学会発表

1) Sano Y, Yoshida S. et al: New diagnostic method based on color imaging using narrow band imaging (NBI) system for gastrointestinal Tract. DDW 2001 (Atlanta)

2) 佐野 寧、吉田茂昭、他：狭帯域 filter 内蔵電子内視鏡システム (Narrow Band Imaging : NBI) の開発・臨床応用に関する試み。第2報。第 61 回日本消化器内視鏡学会総会。2001 (神戸市)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金(がん克服戦略研究事業) 分担研究報告書
研究テーマ: 画像伝送・保管技術の開発とセキュアなファイリングシステムに関する研究

分担研究者 大山永昭 東京工業大学 像情報工学研究施設教授

研究要旨

本研究では、ネットワーク等を用いた医療画像情報システムにおける、医療画像情報等の伝送に関する基盤技術の研究を行った。本年度は、公開鍵インフラ(PKI)と今後住基カードとして導入が予定されている多目的スマートICカードを利用した資格認証機構を利用する際に必要となる基本システムについて、PKI及び属性証明書を用いて資格認証を実現するシステムを検討した。そして、提案システムに基づいて、利用者の資格認証や電子的な署名等を行う実験システムを構築した。

A. 研究目的

近年著しく進歩している画像診断機器や画像技術などに利用した診断精度の向上を図るためには、ネットワーク等を経由して画像データベースの構築と利用を可能にすること、通信回線等を用いた遠隔医療を推進すること、さらに検査結果等を電子保存媒体を用いて保管し、再現すること等が必要とされている。本研究では、これまでにICカードを用いて通信データの秘匿及び改ざん防止、利用者の認証等を行うことで、医療画像情報通信システムにおいてセキュリティを確保する方法を開発した。しかし、保健医療情報を安全に管理するためには、利用者の資格等に応じたアクセス制御を行うことや、画像等の検査データや診療録等の保存時における本人確認・資格認証を行うことが極めて重要である。そこで本研究では、公開鍵インフラ(PKI)及び属性認証システムを利用して、利用者の資格認証を行うためのシステムの実現手法を示すとともに、医療画像情報システムに対する適用可能性を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

本研究で想定した保健医療サービスは、オープンなネットワークを通じて医療画像情報交換や在宅ケア等を行うものである。これらを実現するための要件としては、通信相手が資格を有していること、及び医療情報等に電子署名を施した者が資格を有していることを確認可能であることなどがあげられる。そこで、本研究では、相手認証や電

子署名を行なう為に設計されたセキュリティ技術であるPKIを用いる。そして、PKIによる医療分野の資格認証を行う方法として、電子的な本人確認手段として検討されている電子身分証明の構想と、住民基本台帳カードとして導入が予想される広域・多目的利用ICカードの開発内容を基に、公開鍵証明書に対して資格登録機関が資格情報を記載した属性証明書を関連付けて発行する方法を用いることを検討した。さらに、保健医療分野の属性証明書の管理方法・有効性確認方法及び属性証明書による資格認証方法について検討し、提案システムの構築を行った。

C. 研究結果

ネットワーク上で転送・保管されるデータに対する利用者の資格及び本人認証をICカードにより行う手法に関して、電子的な本人確認手段として検討されている電子身分証明の構想と、住民基本台帳カードとして導入が予想される広域・多目的利用ICカードの開発内容を基に、保健医療分野での利用形態を考慮した実現方策を検討した。具体的には、将来自治体等が公開鍵証明書を用いた公的個人認証サービスを提供する事が検討されていることから、これの利用を想定し、公開鍵証明書に個人情報を、属性証明書に資格情報を記載し、2種類の証明書を利用して資格認証を行う方法について検討を行った。公的な個人認証基盤により発行される公開鍵証明書に対して、厚生労働省等資格管理機関により属性証明書を発行し、資格認証を実現する。この場合、資格登録機関は新

たに証明書の鍵ペアを管理する必要がなく、資格認証システムを実現するには都合が良い。

そして、検討結果に基づきシステムを構築し動作実験を行った結果、資格認証を実現可能であることを確認した。

D. 考察

公開鍵基盤及び資格登録機関等を用いることで資格認証を実現できることを示した。今回検討したシステムは、現在標準化が進んでいる証明書形式や暗号形式など様々な標準規格に準拠して構築されており、ICカードを用いた認証を行う場合などにも、高いシステム親和性を持ち柔軟に対応することができる事が期待される。しかし、現状の資格登録制度は、ICカード等の電子認証デバイスを用いた情報社会の枠組みの中での運用を想定していないため、資格認証を行うための準備が整っているとは言い難い。今後、資格・組織認証に必要な登録情報データベースの整備方法等の検討が必要と考えられる。

E. 結論

保健医療分野の電子的な資格認証実現への要求に対して、ネットワーク上で資格認証を行う際に必要となる、ICカード等を利用した資格認証機構を汎用的・広域的に利用する際に必要となる基本システムについて検討した。そして、資格認証システムを実装する際の認証局構成について検討し、公的な個人認証サービスから発行される公開鍵証明書に対して、資格登録機関より属性証明書を発行することで資格認証を実現するシステムに関して検討を行った。さらに、アプリケーション・プログラムを試験的に構築し、動作確認を行った。今後は、住基カードとして導入が予定されている多目的なスマートICカードを利用した医師・薬剤師等、保健医療福祉分野における法定資格の認証方法及び、資格・組織認証に必要な登録情報データベースの整備方法等の検討が必要である。

F. 健康危険情報

健康危険情報として報告すべきものはなし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 大山永昭, “(4)医療情報システムを取り巻く社会情勢の変化,” 日本放射線技術学会第56回総会学術大会予稿集, p. 77, 2001.

2) 大山永昭, “個人認証の考え方と制度的な対応,” 映像情報メディア学会誌 55 (2):168-171, 2001.

3) 大山永昭, “電子政府の展開と電子カルテ,” INN ERVISION 7, pp. 74-77, 2001.

2. 学会発表

1) 藤井恵子, 山口雅浩, 大山永昭, “高齢社会へむけた医用画像処理,” 第62回応用物理学会学術講演会シンポジウム予稿集, p. 482, 2001.

2) 高橋裕樹, 鈴木裕之, 小尾高史, 山口雅浩,

大山永昭, 角田貢, 喜多紘一, “属性証明書を利用した保健医療分野における資格認証システム,” 電子情報通信学会2002年総合大会情報・システム講演論文集, 2002.

3) 鈴木裕之, 山谷泰賀, 角田貢, 小尾高史, 山口雅浩, 大山永昭, “指紋を鍵とした光暗号によるICカードの所有者認証,” 2002年(平成14年)春季第49回応用物理学関係連合講演会

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生科学研究費補助金(がん克服戦略研究事業) 分担研究報告書
研究テーマ: コンピューター技術を用いた病理診断法の開発と病理画像情報の有効利用に関する研究

分担研究者 向井 清 東京医科大学 第一病理学講座教授

研究要旨

病理画像の有効利用のために教育効果の高い病理画像の提供方法を開発する必要がある。顕微鏡画像の提供にあたっては静止画のみではなく、観察者が自由に視野の移動や倍率の変更をできる環境を実現できると、教育的効果は飛躍的に向上する。この目的のためにモニター上で顕微鏡を見ているかのような環境を提供するバーチャル顕微鏡の開発を進めた。バーチャル顕微鏡に病理画像を表示するためには、大きな病理標本を小区画に分けて取り込み、標本全体像を再構築するシステムが必要となる。今回用いた再構築システムではコンピューターの性能の制限から再構築にはかなりの時間がかかり、リアルタイムの診断に応用できる様な効率は得られなかったが、教育的応用には十分と考えられた。

A. 研究目的

病理診断は病理医が病気の形態情報を抽出して、既存の知識に照らし合わせて行っている。診断の絶対基準が乏しく主観の関与が大きいため標準化が難しい。病理診断の精度向上のためには画像情報を有効に利用して教育を行い、診断の標準化を図ることが必要となる。この目的のためにインターネット上で画像情報を提供し、教育などに応用するためのシステムを開発する。

B. 研究方法

病理画像は従来静止画として提供されてきた。しかし病理診断には病変部を認識するという存在診断と、病変が何であるかという質的診断の両者を行う必要がある。このためには観察者が自由に視野を変えられたり、倍率を選択できるバーチャル顕微鏡システムの導入が望ましい。バーチャル顕微鏡を実現するためには、2cm ほどにもなる病理標本を小区画に分けて取り込み、ソフトによりつなぎ合わせて標本全体像を表示できるようにする必要がある。本年度は市販のソフトを用いて、病理画像の再構築を行い、取り込みと再構築にかかる時間を計測し、また、再構築された画像の画質を検討して実用に耐えるかどうかを検証した。

C. 研究結果

今年度は市販のつなぎ合わせ(タイリング)ソフトを用いて、画像の再構築を行い、必要な時間や画質を検定した。3 × 3mm の範囲で4倍の対物レンズを用

いて取り込み、解像度を 320 × 256、640 × 512、1280 × 1024 とあげていくと再構築にかかる時間は41秒、1分13秒、3分53秒と延長した。重ね合わせのマージン率は20%強であった。10倍の対物レンズでは2分13秒、4分52秒、16分46秒となった。解像度は640 × 512 でほぼ満足できるが、核の性状などより詳細な観察が必要な場合は1280 × 1024 が必要と思われる。バーチャル顕微鏡で倍率をあげるために電子ズームを用いるが、その限界は2倍程度であった。

D. 考察

バーチャル顕微鏡システムに不可欠な画像の再構築システムが開発された。これによりバーチャル顕微鏡による画像の提供が可能となった。今後はユーザーが使いやすいようなインターフェースの開発を行い、実用化に努める。現在のコンピューターの性能ではリアルタイムの病理診断への応用は難しいが、教育的応用であればバーチャル顕微鏡用の画像の構築に多少時間がかかっても問題がないので、十分に実用化が可能である。

E. 結論

バーチャル顕微鏡システムは病理診断学の教育には非常に有効である。原画像は1枚で拡大率を変えて表示する。視野の移動時には差分のみを送るのでネットワークへの負担も少ないという利点がある。しかし、高解像度の画像を格納するために大きな記憶装置が必要となり、また、バーチャル顕微鏡システムの画

像を提供するために専用のサーバーを必要とする。従ってこのようなシステムは大学医学部などの基幹施設でないと提供が難しい。しかし、その教育効果は非常に大きく、今回開発した画像の再構築システムの高速度化が可能となれば、リアルタイムの診断への応用も可能となり、遠隔病理診断の精度の向上にも大きく寄与できると思われる。また、教育的応用にはすぐにもでも応用可能で、今後その教育効果を検証していく。

- なし
- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他
なし

F. 健康危険情報

健康危険情報として報告すべきものはなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 01) Yusuke Hakoda, Akihiko Gotoh, Yuzuru Kuriyama, Mikio Kusama, Yasuhisa Koyanagi, Hiromi Serizawa, Mukai K., and Kazuma Ohyashiki: Breast MALT Lymphoma: Potential Relationship Between Hormonal Environment and Female Sex Hormone Receptor Expression in Lymphoma Cells. *Leukemia and Lymphoma* 42(5):1157-1159, 2001
- 02) Noriyoshi Fukushima, Mukai K., Michiie Sakamoto, Takahiro Hasebe, Kazuaki Shimada, Tomoo Kosuge, Taira Kinoshita, Setsuo Hirohashi: Invasive carcinoma derived from intraductal papillary-mucinous carcinoma of the pancreas: clinicopathologic and immunohistochemical study of eight cases. *Virchows Arch* 439:6-13, 2001
- 03) Noriyoshi Fukushima, Michiie Sakamoto, Mukai K., Yae Kanai, Kazuaki Shimada, Tomoo Kosuge, Setsuo Hirohashi: Intraductal Papillary Components in Invasive Ductal Carcinoma of the Pancreas Are Associated with Long-Term Survival of Patients. *Human Pathology* 32(8):834-841, 2001
- 04) Kosuke Oikawa, Tetsuya Ohbayashi, Junsei Mimura, Ryoko Iwata, Akemi Kameta, Kazumi Evine, Keiichi Iwaya, Yoshiaki Fujii-Kuriyama, Masahiko Kuroda and Mukai K., : Dioxin Suppresses the Checkpoint Protein, MAD2, by an Aryl Hydrocarbon Receptor-independent Pathway. *Cancer Research* 61:5707-5709, 2001

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

厚生科学研究費補助金(がん克服戦略研究事業) 分担研究報告書

研究テーマ: 臨床画像のデジタル化および医用画像データベースの構築と発信に関する研究

分担研究者 牛尾 恭輔 国立病院九州がんセンター 副院長

研究要旨

現在 14ヶ所のがん専門病院で行われている多地点合同消化管テレイメージカンファレンスで提示された症例、および国立病院や大学病院をはじめ主要な病院や医師会の病院から、消化管の腫瘍を中心に 311 症例 3,259 画像を集め画像データベース化した。これらの症例は、症例別(一つの症例ごとにまとめたもの)と疾患別(特定の疾患ごとにまとめたもの)に区分し、検索可能とした。これらの画像はインターネット上で公開し、医療関係者とくに医学生や研修医への教育用、医師の生涯教育用、医療関係者以外への啓蒙用などに活用できる体制を整えた。なお、がん患者やその家族のQOLの向上を目指し、「癒し・憩いの画像データベース」の構築に着手し、約 1 万画像をインターネット上に公開した。

A. 研究目的

欧米を含め、インターネット上での医学の遠隔教育、遠隔診療が進みつつある。しかし、その際に必要となる画像データベースの構築は、殆どなされていない。本研究では、消化器がんを中心にX線像、内視鏡像、切除標本像、病理組織像などに立脚した客観的な画像データベースで、検索機能をもち、日常の診療、教育・研修に役立つシステムを、日本語のみならず、欧米語や、中国語による発信を行う。また、“がんの画像”という暗いイメージを少しでも和らげると共に、がん患者や家族のQOL向上のため、自然美を示す画像データベースを構築する。

B. 研究方法

国内外で注目されている各種がんの典型例、稀だが重要な例、がんと間違われやすい例などの画像をスキャナーで取り込み、データベース化した。また、キーワード、部位別、モダリティ別、疾患別などにて検索できるシステムを構築した。倫理面として、画像の表示については、個人の同定ができないように画像処理を行っている。また植物を中心とする写真は、デジタル化し、独自の画像データベースを開発した。

C. 研究結果

国立がんセンター、各地方がんセンター、その他の病院との連携をのり、わが国の地理と特色にあったがんの医用画像データベースの充実を進めた。また、腫瘍と間違われやすい疾患や病変を含め約 3,259 画

像を登録し、日本語、英語、中国語で発信した。その結果、現在まで 21,725 件のアクセスがあった。また、平成 13 年 12 月に「癒し・憩いの画像データベース」を公開し、これまで 1,010 件のアクセスがあった。

D. 考察

今年度は画像データベースを、種々の検索機能を加えて、インターネット上での情報発信を多言語化するを、最大の目的とし実現した。多くの種類の画像があり、病理組織像に裏付けされた例で、しかも国内外で注目されている疾患として、消化管腫瘍の画像を主体に構築した。また、がんと間違われやすい疾患や病変の画像を追加登録した。現在の登録画像の数はX線 958 画像、内視鏡 776 画像、肉眼所見 608 画像、組織 581 画像、その他 336 画像の合計 3,259 画像であった。これらは多くの画像をまとめて一覧図(サムネイル)として表示した。画像検索機能は、疾患分類、部位、腫瘍の肉眼分類、大きさ、キーワード別とし、データベースの質が一層向上した。また、「癒し・憩いの画像データベース」として、10,742 画像を公開した。

E. 結論

がんの画像診断のうちで消化管がんに関しては、わが国が最も進んでおり、世界を指導出来るような質の高い症例と画像が蓄積されている。その中で九州の地理・特色にあったがんの画像データベースを構築するため、九州がんセンターの例のみならず、国立病院や大学病院をはじめ九州での主要な病院、医師会の病

院より症例を集めた。これまで症例別(一つの症例毎にまとめたもの)と疾患別(一つの疾患毎にまとめたもの)に分け、画像データベース化した。これらの画像はインターネット上で公開し、これまで 21,725 件のアクセスがあった。医療関係者とくに医学生や研修医への教育用、医師の生涯教育用、医療関係者以外への啓蒙用などに活用できる体制が一層充実した。さらに、外国 12ヶ国の研修医への講義で、この九州医用画像データベースを使って行い国際化を進めた。また、"がんの画像" という暗いイメージを少しでも和らげるために、患者や家族のQOLの改善を目指して、自然の風景・風情をとり入れた「癒し・憩いの画像データベース」として 10,742 画像を公開した。

F. 健康危険情報

健康危険情報として報告すべきものはなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 01)牛尾恭輔, 他:大腸疾患 5. HNPPC: 200-205, 2001. 南江堂,
- 02)牛尾恭輔, 他:消化管疾患におけるX線造影の有用性,消化器内視鏡, Vol.13 No.1 21-27,2001.
- 03)牛尾恭輔, 他:大腸癌の進達度診断 1) X線像による壁の進達度診断,胃と腸, Vol.36 No.3 351-370, 3.2001.
- 04)川元健二, 牛尾恭輔, 他:消化管:胃・十二指腸・小腸・大腸X線・内視鏡・EUS・CT所見を中心に。金原出版 Vol.46 No.10 83-96, 2001.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生科学研究費補助金(がん克服戦略研究事業) 分担研究報告書
研究テーマ: 治療法選択および治療効果判定に関わる画像解析法の開発

分担研究者 落合淳志 国立がんセンター研究所支所臨床腫瘍病理部長

研究要旨

前年度までの研究成果として放射線治療感受性に関わる組織学的因子のなかで、血管新生数が放射線感受性と有意に相関し、血管新生数が多い症例は放射線治療により有意に5年生存率が高いことが示されたことより、本年度は画像解析法を用いてより客観的な組織学的感受性予知の可能性を検討した。血管新生数、血管表面積をあらわす血管内皮周囲径、そして血管よりの距離による低酸素腫瘍細胞率を画像解析法により検討し、腫瘍内の血管の内皮周囲径の値が高い症例ほど有意に放射線治療に感受性を示すことを明らかにした。また、放射線感受性を検討するため、マウスを用いた放射線感受性動物モデルの作製を試み、3種類の異なったヒト扁平上皮がん培養細胞株を用い放射線感受性と、画像解析ならびに組織酸素濃度について検討し、ヒト組織で認められたと同様に、放射線感受性における腫瘍新生血管内皮の周囲径が動物実験においても放射線感受性に強く相関することが示された。

A. 研究目的

放射線治療感受性に関わる実際のヒト組織における血管新生数、血管内皮周囲径また低酸素腫瘍細胞数などを画像解析により客観的に評価し放射線治療感受性との相関を検討した。また、3種類の異なったヒト扁平上皮がん細胞株を用いた放射線感受性動物モデルを作製し放射線治療法の予知のみならず、新しい治療法開発のためのモデル作製すること検討を始めた。

B. 研究方法

放射線治療が行われた早期喉頭扁平上皮がん症例55例を用いて、治療前生検組織における新生血管について、画像解析装置 Carl Zeiss 社KS300システムを用いて腫瘍あたりの血管数、血管面積、そして血管表面積を計算し、放射線感受性と比較検討した。また、ヒト組織において示された組織学的変化と放射線感受性の相関を確認するために3種類の異なった増殖性や遺伝子変化を伴うヒト扁平上皮がん培養細胞株を移植した放射線感受性を検討する動物モデルを作製を試み、ヒト組織と同様に画像解析装置をもちいた放射線感受性との比較を行ったところ、ヒト組織と同様に放射線感受性と血管新生数に強い相関を認めた。

C. 研究結果

早期喉頭扁平上皮がん症例55例では腫瘍内の酸素化の乏しい腫瘍の割合、血管の面積においても放射線治療法による感受性に相関し、特に放射線治療に腫瘍に占める腫瘍内の血管の表面積の値が高い症例、腫瘍内の酸素化の乏しい腫瘍の割合、血管の面積においても放射線治療法による感受性に相関することが示されたが、特に放射線治療に腫瘍に占める腫瘍内の血管の表面積の値が高い症例ほど有意に放射線治療に感受性を示すことが明らかになった。また、動物モデルを作製し、画像解析装置によりヒトがん組織で認められた変化と放射線感受性を比較検討した結果ヒト組織と同様に腫瘍血管の内皮周囲径が最も放射線感受性と相関していることが示され、これらの結果は動物モデルがヒト放射線治療のモデルとして有意義である。

D. 考察

放射線治療は基本的には局所治療として使われるものであり、実際手術治療との対比して用いられる。今年度の検討により放射線治療の感受性について血管新生数、血管面積より血管内皮表面積のほうが放射線感受性に相関することより、放射線感受性は腫瘍内の酸素濃度に比例している可能性が示されるとともに、今後の客観的な画像解析法の開発により実際にヒト生検組織を用いた放射線感受性予知の可能性が出現した。またヒトがん培養細胞株を用いた動物モデルの作

製により、ヒト組織で認められた放射線感受性と画像解析結果が相関することが示された。またこの動物モデルの作製により、これまで述べられてきた放射線感受性と酸素濃度の相関、また、あらたな局所酸素濃度増加作用などの薬剤開発を含めた新たな治療法の開発が可能になってきた。

E. 結論

実際のヒトがん組織における放射線感受性を画像解析により算出することで放射線治療の感受性を客観的に示すことが可能になった。この画像解析法の改良により全生検組織における腫瘍内血管新生数や血管内皮表面積を客観的に検索することが出来るようになり、今後の臨床への応用の可能性が示された。また、ヒトがん組織と同じ変化を示す動物モデルの作製によりヒト組織で認められた変化が再現性を持って確認されたことと同時に、新しい放射線感受性治療の開発が可能になったと考えられる。

F. 健康危険情報

健康危険情報として報告すべきものはなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyamoto S, Boku N, Fujii T, Ohtsu A, Matsumoto S, Tajiri H, Yoshida S, Arai T, Ono M, Hasebe T, Ochiai A. Macroscopic Typing with Wall Stricture Sign May Reflect Tumor Behaviors of Advanced Colorectal Cancers. *J Gastroenterol.* 36, 158-165, 2001.
- 2) Hasebe, T., Sasaki, S., Imoto, S., Ochiai, A. Highly proliferative fibroblasts forming fibrotic focus govern metastasis of invasive ductal carcinoma of the breast. *Mod Pathol.* 14, 325-337, 2001.
- 3) Nakahara, R., Yokose, T., Ochiai, A. Atypical adenomatous hyperplasia of the lung: a clinicopathological study of 118 cases, containing the cases with multiple atypical adenomatous hyperplasia. *Thorax* 56, 302-305, 2001.
- 4) Yonou, H., Yokose, T., Kamijo T., Hasebe, T., Nagai, K., Hatano, T., Ogawa, Y., Ochiai A. Establishment of a novel species- and tissue-specific metastasis model of human prostate cancer in the humanized NOD/SCID mice engrafted with human adult lung and bone. *Cancer Res.* 61, 2177-82, 2001.
- 5) Takahashi, S., Hasebe, T., Oda, T., Sasaki, S., Kinoshita, T., Konishi, M., Ueda, T., Ochiai, T., Ochiai, A. Extra-tumor perineural invasion predicts postoperative development of peritoneal dissemination in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Anti-Cancer Res.* 21: 1407-1412, 2001.
- 6) Miyamoto, S., Ochiai, A., Boku, N., Ohtsu, A., Tahara, M., Yoshida, S., Okabe, H., Ik Takechi, T., Fukushima, M. Discrepancies among gene expression, protein expression and enzymatic activity of thymidilate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase in human gastrointestinal cancers and corresponding normal mucosa. *Int. J. Oncol.* 18, 705-713, 2001.
- 7) Hasebe, T., Sasaki, S., Sugitoh, M., Ono, M., Saitoh, N., Ochiai A. Highly proliferative intratumoral fibroblasts and proliferative microvessel index are significant prognostic parameters for the T3 ulcerative type colorectal cancer patients. *Human Pathol.* 32: 401-9, 2001.
- 8) Yokose, T., Ito, Y., Ochiai, A., High prevalence of Atypical adenomatous hyperplasia of the lung in autopsy specimens from elderly patients with malignant neoplasms. *Lung Cancer.* 33, 155-161, 2001.
- 9) Kamijo, T., Yokose, T., Hasebe, T., Yonou, H., Hayashi, R., Ebihara, S., Ochiai, A. Image analysis of microvessel surface area predicts radiosensitivity in early stage laryngeal carcinoma treated with radiotherapy. *Clin Cancer Res.* 7, 2809-2814, 2001.
- 10) Gotoh, K., Yokose, T., Kodama, T., Nagai, K., Nishiwaki, Y., Ando, M., Mukai, K., and Ochiai, A. Detection of early invasion on the basis of basement membrane destruction in small adenocarcinomas of lung and its clinical implications. *Mod Pathol.* 14, 985-994, 2001.
- 11) Aoyagi, Y., Yokose, T., Minami, Y., Ochiai, A., Iijima, T., Morishita, Y., Oda, T., Fukao, K., Noguchi, M. Accumulation of losses of heterozygosity and multistep carcinogenesis in pulmonary adenocarcinoma. *Cancer Res.* 61, 7950-7954, 2001.
- 12) Takamochi, K., Ogura, T., Suzuki, K., Kawasaki, H., Kurashima, Y., Yokose, T., Ochiai, A., Nagai, K., Nishiwaki, Y., Esumi, H. Microsatellite alterations on chromosome 9q and 16p in atypical adenomatous

- hyperplasia concomitant with adenocarcinoma of the lung. *Am J Pathol.* 159,1941-8, 2001.
- 13) Ito, Y., Kamijo, T., Yokose, T., Kawashima, M., Ogino, T., Ikeda, H., Hayashi, R., Sasaki, S., Ochiai, A. Microvessel density predicts the radiosensitivity of metastatic head and neck squamous cell carcinoma in cervical lymph nodes. *Int J Oncol.* 19:1127-32, 2001.
- 14) Hironaka, S., Hasebe, T., kamijo, T., Ohtsu, A., Boku, N., Yoshida, S., Ochiai, A. Biopsy specimen microvessel density is a useful prognostic marker in patients with T2-4 Mo esophageal cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin. Cancer Res.* 8,124-130, 2002.
- 15) Ueda, T., Oda, T., Kinoshita, T., Konishi, M., Nakahashi, C., Takahashi, S., Hasebe, T., Fukao, K., Ochiai, A. Neovascularization in pancreatic ductal adenocarcinoma: microvessel count analysis. Comparison with non-cancerous regions and other types of carcinomas. *Oncology Reports*, 9: 239-245 2002.
- 16) Yonou, H., Aoyagi, Y., Kanomata, N., Kamijo, T., Oda, T., Yokose, T., Hasebe, T., Nagai, K., Hatano, T., Ogawa, Y., Ochiai, A. Prostate-specific antigen induces osteoplastic changes by an autonomous mechanism. *Biochem Biophys Res Commun.* 289, 1082-1087, 2001.
- 17) Takahashi, S., Oda, T., Hasebe, T., Sasaki, T., Kinoshita, T., Konsishi, M., Ueda, T., Nakahashi, C., Ochiai, T., and Ochiai, A. Over-expression of sialyl Lewis x antigen associates formation of extratumoral venous invasion and predicts postoperative development of diffuse hepatic metastasis in cases with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pathobiol.* 2002 in press.
- 18) Hasebe T. Sasaki S., Imoto S., Mukai K., Yokose T., Ochiai A. Prognostic significance of fibrotic focus in invasive ductal carcinoma of the breast: A prospective observational study. *Modern Pathol.* 2002, In press.
- 19) Takahashi, S., Hasebe, T., Oda, T., Sasaki, S., Kinoshita, T., Konishi, M., Ochiai, T., Ochiai, A. Cytoplasmic expression of laminin gamma 2 chain correlates postoperative hepatic metastasis and poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer* 2002 in press.
- 20) Tonooka, T., Sano, Y., Fujii, T., Kato, S., Yoshino, T., Fu K-I., Hironaka, S., Ochiai, A., Yoshida, S. Adenocarcinoma in solitary large hyperplastic polyp diagnosed by magnifying colonoscope. *Dis Colon Rectum*, 2002 in press.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし