

令和 2 年 6 月 18 日現在

機関番号：13401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K20181

研究課題名（和文）FDG-PETテクスチャ解析法を用いた新たな子宮肉腫予後予測バイオマーカーの開発

研究課題名（英文）Development of new prognostic biomarker for uterine sarcoma using FDG-PET texture analysis method

研究代表者

山本 真 (YAMAMOTO, MAKOTO)

福井大学・学術研究院医学系部門（附属病院部）・助教

研究者番号：70719054

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,100,000円

研究成果の概要（和文）：子宮肉腫は非常に稀な予後不良の疾患であり、外科的に摘出しても高率に肺転移を生じる。効果的な治療法開発のため新たな予後予測のツールが必要不可欠である。そこで我々は新たな分子イメージング法を用いたRadiomics解析法に着目した。Radiomics解析法の一つであるテクスチャ解析とは、粗い、滑らかといった一般的な質感などの情報を数値化する試みである。本研究では、臨床検体での子宮肉腫テクスチャ解析と予後予測に有用な特徴量を検索した。その結果、子宮肉腫と子宮筋腫の鑑別に従来から用いられている一次特徴量であるSUVmaxだけでなく、二次特徴量でも良好な鑑別能を示していることを論文投稿で報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮肉腫は外科治療後も高率に転移再発を起こすため、予後不良の疾患であるものの有効な化学療法が限られている。また鑑別疾患として良性の子宮筋腫が挙げられるが、子宮肉腫自体が非常に稀な疾患であるためその鑑別は困難である。本研究では、子宮肉腫と子宮筋腫の鑑別に従来用いられているSUVmaxというパラメータだけでなくテクスチャ解析を用いた二次特徴量も有用であることが分かった。今後は、AIを用いたdeep learningを導入することで、更に精度の高い鑑別や子宮肉腫の予後予測が可能になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Uterine sarcoma is a very rare disease with a poor prognosis, and a high rate of lung metastases even after surgical removal. New prognostic tools are essential for effective treatment development. Therefore, we focused on the Radiomics analysis method using a new molecular imaging method. Texture analysis, which is one of the Radiomics analysis methods, is an attempt to quantify information such as roughness and smoothness. In this study, we searched for features useful for uterine sarcoma texture analysis and prognosis prediction in clinical samples. As a result, it was reported in the paper submission that not only the SUVmax, which is the primary feature amount that has been conventionally used to distinguish between uterine sarcoma and uterine fibroids, but also the secondary feature amount has a good discrimination ability.

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：子宮肉腫 テクスチャー解析 FDG-PET

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

現在、システム生物学の中心は genomics、proteomics だが、新たな分子イメージング法を用いた Radiomics 解析法の登場で、細胞や時間で推移する複雑な生命現象をよりダイナミックに理解できる可能性が出現した。Radiomics は数年前より北米放射線学会などで提唱されており、医療用画像である CT、MRI、PET による従来の質的診断だけでなく、その信号強度や形、テクスチャなどの情報を詳しく解析し、更には genomics、proteomics の手法を取り入れることで、個別の治療方針決定や新規予後予測バイオマーカーの開発などを行う新たな概念である。子宮肉腫は、FDG-PET 画像において他の子宮悪性腫瘍と比較して肉眼的に信号強度の不均一性が強い印象があり、Radiomics 解析法の一つであるテクスチャ解析が有用ではないかとの着想に至った。実際に当該施設で FDG-PET/CT を施行した子宮肉腫 16 例についてテクスチャ解析を行った。SUVmax など従来の指標では有意差を認めなかったが、テクスチャ特徴量の一つである Contrast という項目で高値群において Progression Free survival が有意に不良 (図 1) であることが分かった。症例数が少なく、preliminary なデータではあるが、子宮肉腫の予後予測にテクスチャ解析が有用である可能性が示唆される。

### 2. 研究の目的

現在、二次特徴量である Contrast について予後予測に有用な可能性を見出したが、テクスチャ解析で解析できる特徴量は 70 以上に及ぶ。そのため、有用な特徴量を数項目ピックアップして以後の検討に進む必要がある。また、テクスチャ解析の方法論もまだ確立したものは無く、定量的または客観的な解析法の確立が必要である。本研究の目的は、FDG-PET テクスチャ解析法の有用性及び妥当性を検証し、子宮肉腫の新たな予後予測バイオマーカーの開発を行い、更には新規治療戦略の開発を目指すことにある。

### 3. 研究の方法

(1) 臨床検体での子宮肉腫テクスチャ解析と予後予測に有用な特徴量をピックアップする。  
テクスチャ解析を行うにあたり、図 2 に示すように①撮像した FDG-PET 画像から②腫瘍の輪郭をサンプリングし、③濃淡の強度を再抽出 (リサンプリング) した後に、④テクスチャ特性を抽出する、という手順が必要である。この様にして得られた子宮肉腫のテクスチャ特徴量を解析に用いる。

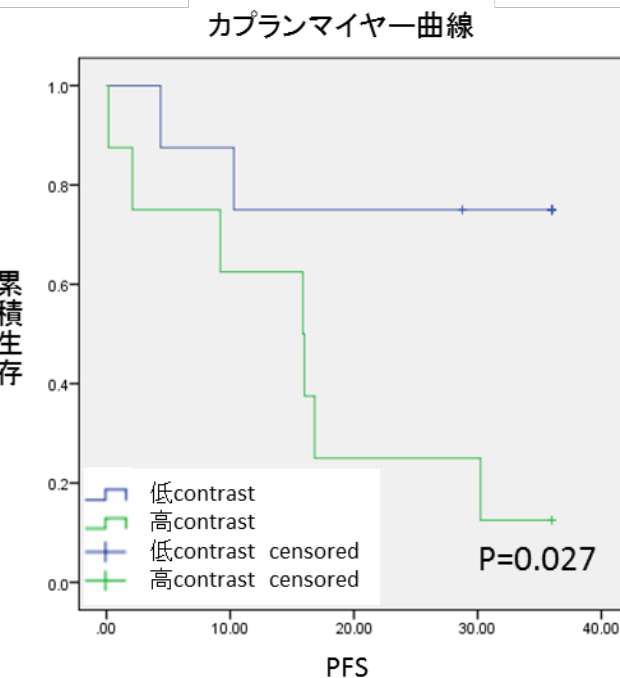
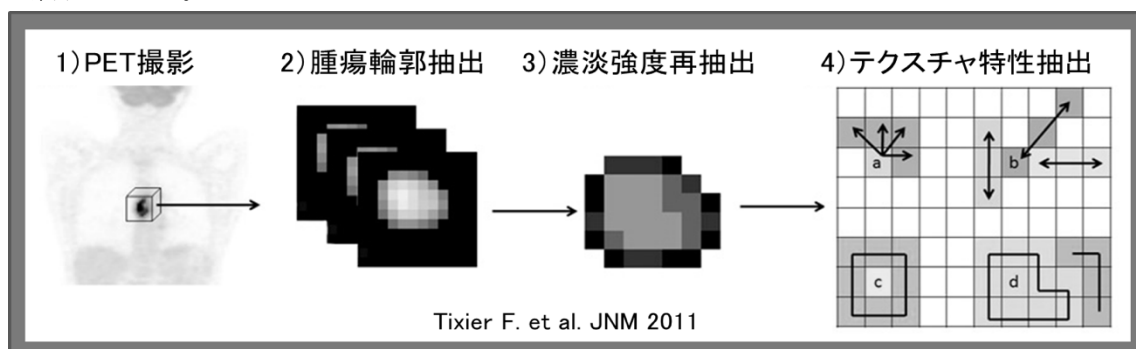


図 1

図 2

(2) テクスチャ特徴量が何に起因するものかを動物モデルで検証する。  
いくつかのテクスチャ特徴量が決定した後に、動物モデルでその特徴量が何に起因するものかを検討する。動物モデルでの検証は以下のように計画する。

- ・予後不良株と比較的予後良好株の亜株を樹立
- ・DNA マクロアレイ解析、プロテオーム解析
- ・テクスチャ特徴量との関連の検討

(3) 新規予後予測バイオマーカーの樹立

動物モデルでの検証を行った後に、前方視的または他施設共同での研究を行い、新規予後予測

バイオマーカーとしてのテクスチャ解析法の確立を目指す。

#### 4. 研究成果

##### 臨床検体での子宮肉腫テクスチャ解析

対象はMRIや超音波検査で、子宮肉腫が疑われた55症例で、そのうち15例が病理学的に子宮肉腫と診断され、残りの40例は子宮筋腫と診断されている。これらの症例にFDG-PETテクスチャ解析を行った。解析には一時特徴量であるMaximum SUV (standardized uptake value)、Mean SUV、SUV standard deviation (SD)、SUV skewness、SUV Kurtosis、Total lesion glycolysis、Tumor volumeとnormalized gray-level co-occurrence matrix (NGLCM)から算出された二次特徴量であるUniformity、Contrast、Entropy、Homogeneity、Dissimilarity、Correlationおよびneighborhood gray-tone difference matrix (NGTDM)から算出された高次特徴量であるCoarseness、Contrast、Busyness、Complexity、Strengthの計18のPET特徴量を用いた。この中でSUV skewness、tumor volume、total lesion glycolysis、coarseness、NGTDM-contrastを除く13特徴量において子宮肉腫と子宮筋腫で有意に差があることがわかった。この結果から子宮肉腫の方が子宮筋腫より腫瘍内のFDG-PETの分布においてよりheterogeneous (不均質)であることが判明した。

さらにROC解析を行うと(図3)、NGLCMから算出されたentropy、correlation、uniformityとSUV SDが従来用いられるMaximum SUVより高いAUCで子宮肉腫と子宮筋腫を鑑別できた。もっとも精度が高かったのがentropyであり、AUCはmaximum SUVの0.951に対してentropyは0.974であった。これは、entropyのカットオフ値を2.85とすると感度93%、特異度90%、正確度92%となる。また、maximum SUVとentropy、correlationを組み合わせるともっとも診断能が高くなり、感度100%、特異度94%、正確度95%となる。

子宮肉腫は非常に稀な疾患であることから検討した症例数は限られるが、本研究を通じて、FDG-PETを用いたテクスチャ解析による子宮肉腫と子宮筋腫の鑑別に有用であることを初めて報告した。一方で、Radiomicsの

領域は、従来の放射線画像診断にゲノミクスの手法を加えたRadiogenomicsと呼ばれる概念が進展してきている。子宮肉腫においても遺伝子変異や融合遺伝子とテクスチャ解析によるデータを合わせて、鑑別診断、治療効果判定、予後予測など新たな知見が得られる可能性がある。また、今後はテクスチャ解析では非常に膨大な特徴量が得られることから、AIを用いたディープランニングにより更に効率的な画像解析が可能になると考えられる。本研究期間では子宮肉腫細胞株を用いた動物実験に進むことは出来なかったが、今後はRadiogenomicsの手法による臨床検体での子宮肉腫の解析と合わせて動物実験による基礎的な研究も進めて行く予定である。

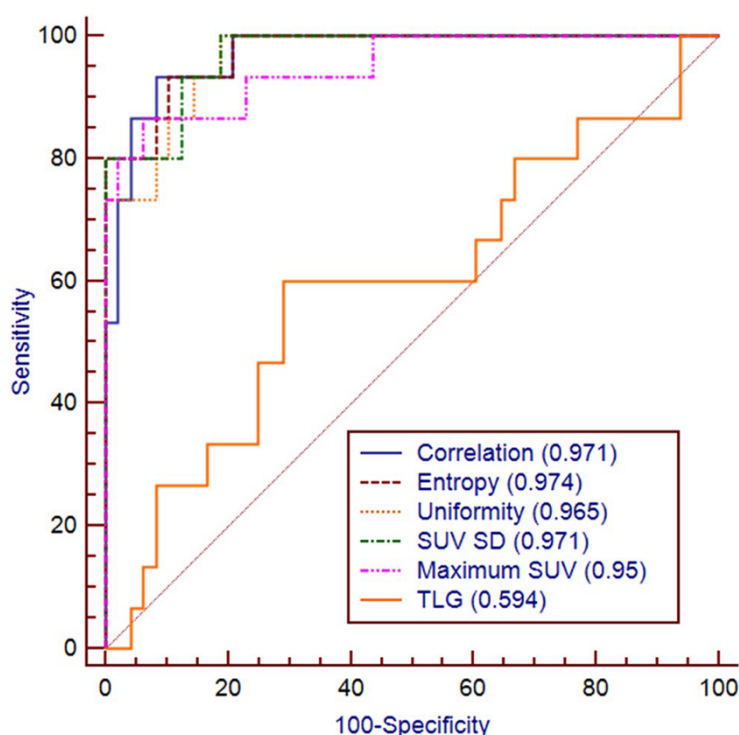


図 3

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tsujikawa Tetsuya, Yamamoto Makoto, Shono Kunihiro, Yamada Shizuka, Tsuyoshi Hideaki, Kiyono Yasushi, Kimura Hirohiko, Okazawa Hidehiko, Yoshida Yoshio	4. 巻 31
2. 論文標題 Assessment of intratumor heterogeneity in mesenchymal uterine tumor by an 18F-FDG PET/CT texture analysis	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 752 ~ 757
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12149-017-1208-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto M, Tsujikawa T, Yamada S, Kurokawa T, Shinagawa A, Chino Y, Mori T, Kiyono Y, Okazawa H, Yoshida Y.	4. 巻 8(14)
2. 論文標題 18F-FDG/18F-FES standardized uptake value ratio determined using PET predicts prognosis in uterine sarcoma	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 22581-22589
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18632/oncotarget.15127.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山本真、杉田元気、品川明子、知野陽子、黒川哲司、吉田好雄
2. 発表標題 新たなRadiomics解析法を用いた子宮肉腫の予後予測 ~ FDG-PETにおけるテクスチャ解析法による16症例の検討 ~
3. 学会等名 第68回日本産婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----