

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09067

研究課題名(和文) 遺伝子型と画像情報を用いた認知症早期検出のための次世代型コンピュータ支援診断

研究課題名(英文) Next-generation computer-aided diagnosis for early detection of dementia using person's genotype and radiomic features

研究代表者

内山 良一 (Yoshikazu, Uchiyama)

熊本大学・大学院生命科学研究部(保)・准教授

研究者番号：50325172

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：遺伝子検査と画像検査の統合解析による次世代型コンピュータ支援診断を構築した。アルツハイマー型認知症(AD)の関連遺伝子であるAPOEの型に応じて、軽度認知障害やADの病変の形成過程が異なることを明らかにした。個人の遺伝型を考慮した読影を行うことで早期にADを検出することが可能になる。また、各年代の正常脳のMR画像から固有空間を作成し、固有空間上で正常とADを鑑別する手法を開発した。これによって、正常老化の影響を考慮した脳萎縮の程度を定量評価することが可能になった。この手法は、脳萎縮を低次元固有空間で表現するため、脳の特定部位に関心領域を設定することなく、多重検定問題を回避できる特長がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遺伝子検査と画像検査の統合解析による次世代型のコンピュータ支援診断の新しい概念の研究を構築した点で学術的意義は大きい。この新しい概念は、認知症以外の他疾患にも適用可能であり、関連分野の進展に貢献できる。遺伝学的検査によって個人の遺伝型が特定できれば、認知症になりやすい患者群を特定することができる。そのような患者群は、発症を早期に発見するために、定期的な検査が行われるであろう。定期検査の際に、その患者の遺伝型に関する画像特徴の変化(脳萎縮)が特定できれば、その変化に注目して読影を行うことができるため、現在よりも早期に病気を検出できる可能性が高く、社会的意義も大きい。

研究成果の概要(英文)：We constructed next-generation computer-aided diagnosis by the integration analysis of genetic and image tests. We found that the process of disease formation is different in mild cognitive impairment and Alzheimer's diseases (AD) according to the APOE genotype. Therefore, the early detection of AD would be possible by the image interpretation considering patient's genotype. We also developed a method for distinguishing normal patients from ADs on the eigenspace by creating an eigenspace from normal MR images of 60, 70 and 80 ages. The proposed method made it possible to quantitatively evaluate the degree of cerebral atrophy considering the effects of normal aging. Since this method represents cerebral atrophy in a low-dimensional eigenspace, it has the advantage of avoiding the multiple test problem without setting a region of interest at a specific part of the brain.

研究分野：医用画像処理・認識，コンピュータ支援診断，Radiogenomics

キーワード：アルツハイマー型認知症 遺伝子 MR画像 コンピュータ支援診断 Radiogenomics

1. 研究開始当初の背景

ポストゲノム時代に入り、**Imaging Phenotype** (病変の大きさや形状などの画像表現型)を中心に進められて来た放射線医学の研究に **Genotype** という新しい視点を加える研究が広がりを見せてつあった。コンピュータ支援診断 (**Computer-Aided Diagnosis, CAD**) の研究は、がんのスクリーニングの支援を目的に研究が始まり、乳がん、肺がん、大腸がんの早期検出を支援する **CAD** システムが実用化されていた。しかし、「画像検査」と「遺伝子検査」を統合解析し、病変の早期検出を目指した次世代型の **CAD** システムに関する研究は進んでいなかった。

2. 研究の目的

CAD 研究は、がんのスクリーニングの支援を目指したものであった。しかし、がんの遺伝子情報は、体細胞遺伝子検査でがん領域から取得する必要があるために、がんが発見された後にしか適用できず、遺伝子情報と画像特徴量を統合解析するアイデアを、がんのスクリーニングに応用することは難しい。そこで我々は、体細胞変異ではなく生殖細胞の **SNP** に視点を移し、世界的な高齢化社会の到来によって罹患率が増加傾向にある認知症の早期検出の **CAD** に着目した。認知症に関する遺伝子情報は、個人の遺伝型を特定する遺伝学的検査で血液から取得可能である。本研究の目的は、個人の遺伝型と画像検査の統合解析を行うことでアルツハイマー型認知症の早期検出を支援する次世代型の **CAD** システムの開発である。

3. 研究の方法

(1) 個人の遺伝型と脳萎縮の関係分析

公開データベースである Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) から、正常例、軽度認知障害 (MCI)、AD の MR 画像 および AD 関連遺伝子である APOE の型の情報を 206 症例収集して実験に用いた。まず、すべての MR 画像に対して、大きさと位置合わせを行う脳形態標準化処理を行った。次に、正常例の画像から平均と標準偏差を計算して正常標準脳を求めた。MCI と AD の各 MR 画像から正常標準脳との差を Z スコアマップとして求め、脳萎縮の部位や萎縮の程度を定量評価した。もし、個人の遺伝型で MCI や AD の病態形成に違いが見られるならば、それらの違いを考慮することで、診断の正確度を高めることが期待できる。

(2) 正常老化を考慮した時空間統計解析法

ADNI データベースから、60 代、70 代、80 代の正常 MR 画像を各 20 症例 (合計 60 症例)、およびテスト症例として 60 代の AD 患者の MR 画像を 12 症例、70 代、80 代の AD 患者の MR 画像を各 11 症例 (合計 34 症例) 取得して実験に用いた。脳形態標準化処理を行った 60、70、80 代の正常 MR 画像に対して、3 次元画像を 1 次元ラスタスキャン画像に変換して主成分分析を行った。次に、年代別に最も分離度が高かった 2 軸を用いた 2 次元固有空間に、算出された主成分得点を投影し、正常例の脳萎縮度を定量評価した。これは、固有空間における画素値を評価することによって得られる「空間的」な萎縮の場所の情報と、患者の年齢層による「時間的」な変化の情報を統合解析する時空間統計モデルである。この際に、固有画像を確認することによって、どの部位で萎縮が起きたのかを視覚的に確認することも可能である。年代別の正常脳から作成した時空間統計モデル上に、AD の症例を投影すると正常例と異常例の分布が分離したため、固有空間上に線形判別関数を構成することで AD を検出する手法を構築した。

4. 研究成果

(1) 遺伝子検査と画像検査の融合による次世代型 CAD の新しい概念を整理した

遺伝子検査と画像検査を統合する研究として Radiomics と呼ぶ研究領域が世界的にも急速に広がった。そのため、学会発表や論文投稿の際に様々な概念や理解が混在し、意見が対立する状況が生まれた。そこで、Radiomics 研究と CAD 研究、及び本申請の次世代型 CAD 研究との違いを整理した。ゲノムやタンパク質の網羅的な解析を、語尾に -omics を付けて、Genomics、Proteomics とそれぞれ呼ぶ。Radiomics とは、画像を網羅的に解析する技術のことである。Radiomics 研究では、病変の大きさ、形状、濃度、テクスチャなどに関する数百次元の画像特徴量が用いられる。これは、DNA における遺伝子は約 2 万 5 千個存在すると言われているから、病変の「遺伝型」と「表現型」の関係を分析するためには、なるべく多くの画像特徴量を計測して比較する必要があるというのが理由である。特に、画像と遺伝子の関係を調べる研究は Radiogenomics と呼ばれ、画像とタンパク質を調べる研究は Radioproteomics と呼ばれる。Radiomics 研究と似た研究に、CAD に関する研究がある。図 1 は、CAD 研究と Radiomics 研究の違いを示したものである。医療は、病変の存在診断、鑑別診断、治療の順番で行われる。CAD 研究では、画像から病変を検出する技術や良悪性を鑑別する技術が開発されてきた。一方、Radiomics 研究では、画像から病変の遺伝的性質を推定する研究や、再発や予後を予測して奏効率の高い治療を提案する研究などが行われている。そのため Radiomics 研究は、病変が発見された後の医療のプロセスを支援する点が CAD 研究とは異なる。よって、CAD は医療の前半を、Radiomics は医療の後半を支援する人工知能 (AI) システムと分類・整理できる。さて、病変の表現型と遺伝型の関係を利用する研究のアイデアは、医療の後半でしか応用できないのであろうか。遺伝子検査には、病気になった後のがん細胞のゲノムを調べる「体細胞遺伝子検査」と 病気になる前の被験者に固有のゲノムを調

べる「遺伝学的検査」がある。よって、Radiomics のように体細胞変異に着目した研究ではなく、生殖細胞の SNP の違いと画像検査の組合せが考えられる。ゲノム医学の進展によって、個人の遺伝型（SNP の違い）を調べれば、ある病気になりやすい、なりにくいといった可能性が推定できることがわかってきた。しかし、これまでの画像予防医学では、病気を早期に発見するために、病変の形態学的な特徴のみを利用した画像診断が用いられてきた。もし、個人の遺伝型で病気の形成過程が異なるなら、その違いを考慮することによって、病気を早期に発見できる可能性がある。このように本研究では、個人の遺伝型と画像診断を組み合わせることによって、「未病」から「発病」への病態変化（図 1 で表現すれば存在診断の前に位置する）を早期に検出する新しい概念の CAD 研究を行った点が、従来の CAD 研究や Radiomics 研究との違いである。

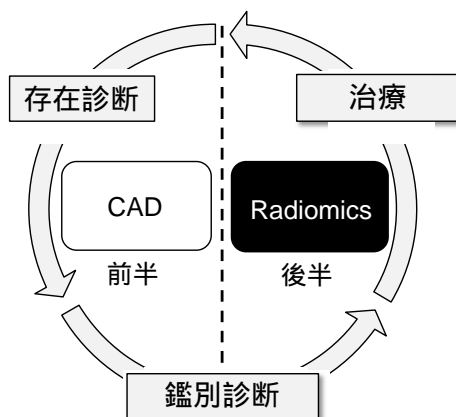


図 1 CAD 研究と Radiomics 研究の違い

（ 2 ）個人の遺伝型によって AD による病変の形成過程が異なることを明らかにした

アルツハイマー型認知症の関連遺伝子である APOE の型が APOE 4 の人は、AD になりやすく、APOE 3 の人は AD になりにくいことが知られている。そこで、これらの遺伝型の違い（SNP の違い）で画像所見が異なるかを調べた。図 2 に、それぞれの遺伝型を持つ患者群の MCI と AD の脳萎縮を画像化した結果を示す。グレーの画像は、正常例の平均脳を表し、緑色は正常脳からのズレである萎縮の程度を表しており、Z スコアマップと呼ぶ。まず、MCI では、APOE 3 を持つ症例は側頭葉に微量の萎縮が見られ、APOE 4 を持つ症例は後頭葉や頭頂葉に萎縮が見られた。AD では、APOE 3 の症例は萎縮が脳全体にわたって広がり、APOE 4 の症例は萎縮が局所に留まる傾向が見られた。MCI から AD への推移では、APOE 3 の症例は急激な全体の萎縮が起こっており、APOE 4 の症例は急激な脳の変化は起こらず、海馬領域に萎縮が留まることが明らかになった。現在の画像診断では、個人の遺伝型を考慮せずに読影が行われている。APOE 4 の遺伝型を持つ人は AD になりやすいにも関わらず、AD になった際には脳の萎縮が局所に留まる傾向があるため、個人の遺伝型を考慮しなければ、検出が遅れる可能性があることが明らかになった。

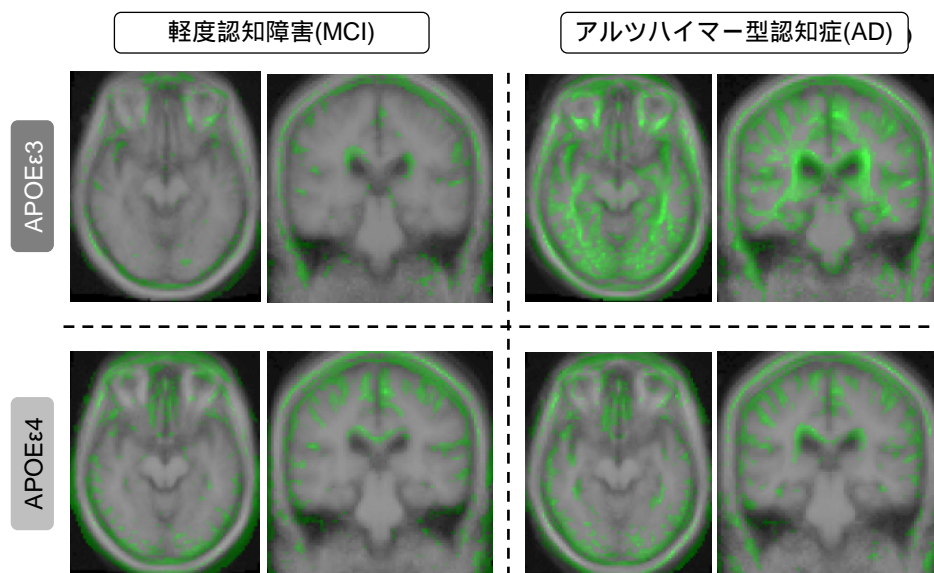


図 2 個人の遺伝型と脳萎縮（緑色）の関係

(3) 正常老化による脳萎縮を考慮した時空間統計解析で検出性能を高度化

正常脳との差を表す Z スコアマップは脳萎縮の定量評価に有用であるが、次の 2 つの問題点があった。健常者の場合でも老化によって脳の生理的萎縮が起きる。AD による脳萎縮を正確に定量化するには正常老化による脳萎縮を考慮した正常脳を作成することが望ましい。脳の特定部位に関心領域を設定して脳萎縮を定量評価したとき、調査する関心領域の分だけ多重性が発生し、多重検定補正が必要になる。したがって、統計的有意差を得るにはかなり多くの症例が必要になる。これらの問題に対処するために、年代別の正常脳を主成分分析し、正常老化による脳萎縮の空間的かつ時間的推移を固有空間上で表現する手法を提案した。提案手法は、年代別の正常脳を用いるため、正常老化による脳萎縮を考慮した定量評価を可能とする、脳萎縮を低次元固有空間で表現するため、脳の特定部位に関心領域を設定する必要がなく多重検定問題を回避できるという特長を持つ。図 3(a)は、第 2 主成分得点を横軸に、第 5 主成分得点を縦軸に選択したときの 60,70,80 代の正常例の分布を示したものである。この図は、3 次元の脳 MR 画像の画素値を第 2 主成分得点と第 5 主成分得点からなる 2 次元固有空間に投影したものである。図に見られるように、正常老化による脳萎縮によって、年代ごとに分布位置が異なる傾向を示している。図 3(b)は、60,70,80 代の AD 症例を図 3(a)と同じ固有空間に投影したものである。図から、AD は年代に関係なく 70,80 代の正常例と似た脳萎縮パターンを形成する傾向が見られた。一方、60 代については、AD の場合の分布は、正常の分布と位置が大きく異なる傾向を示した。図 4 は、60,70,80 代の正常例から作成した第 2 固有画像と第 5 固有画像を示したものである。固有画像において、固有ベクトルが正の方向の場合は画素値が大きくなり、固有ベクトルが負の方向の場合は画素値が小さくなる。したがって、画素値の変化が大きい画素は脳萎縮の場所を示す。このように、固有画像を確認することによって、図 3 に示すような第 2 主成分得点と第 5 主成分得点を計算する際に、どの部位に着目したかの情報を取得することが可能であり、脳の特定部位に関心領域を設定する必要はない。このような固有画像を用いて、正常と AD の鑑別実験を行ったところ、60 代の正常と AD の鑑別における ROC 曲線以下の面積 AUC は 0.911、70 代の正常と AD では 0.874、80 代の正常と AD では 0.824 となり、高い精度で AD を検出することが可能になった。

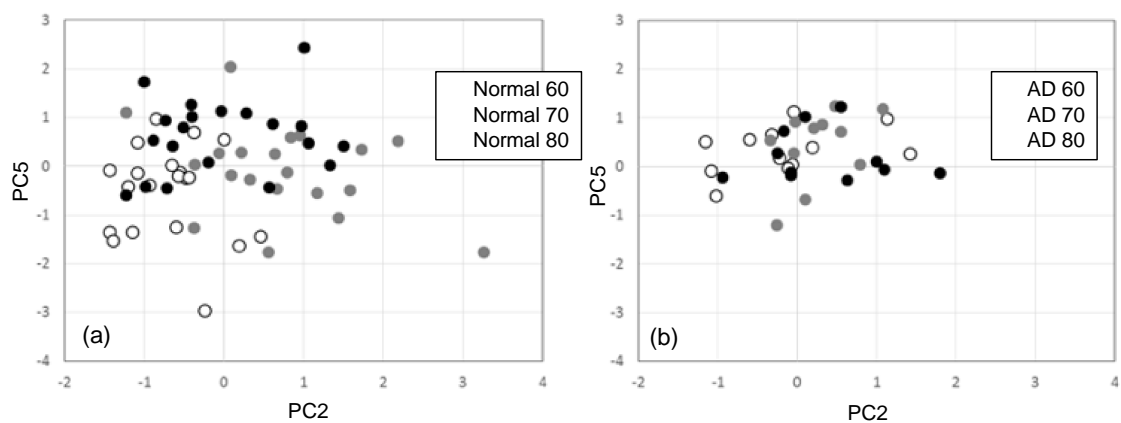
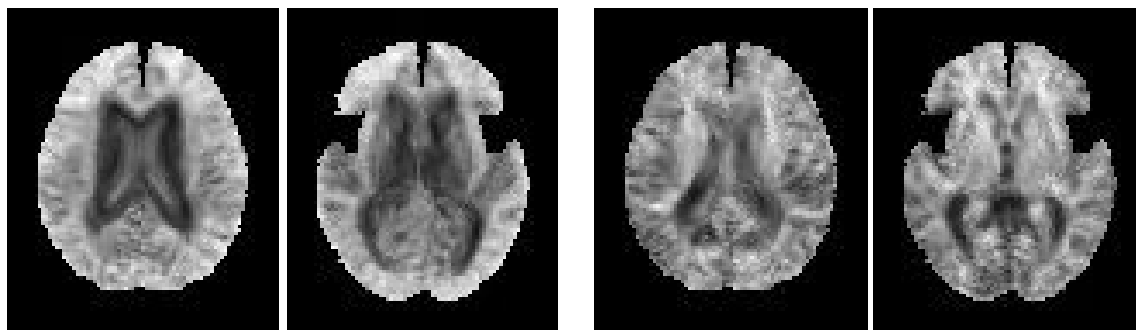


図 3 固有空間における 60,70,80 代の症例の散布図。(a)正常症例、(b)AD 症例



(a) PC2

(b) PC5

図 4 第 2 主成分固有画像と第 5 主成分固有画像

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4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 0件）

1. 著者名 内山良一	4. 巻 38
2. 論文標題 脳疾患におけるレディオゲノミクス	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Imaging Technology	6. 最初と最後の頁 15-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) https://doi.org/10.11409/mit.38.15	査読の有無 無
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 内山良一	4. 巻 40
2. 論文標題 Radiomicsによる分子分類と治療戦略	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学物理	6. 最初と最後の頁 19-22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11323/jjmp.40.1_19	査読の有無 無
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 C.Kai, Y.Uchiyama, J.Shiraishi, H.Fujita, K.Do	4. 巻 11
2. 論文標題 Computer-aided diagnosis with radiogenomics: Analysis of the relationship between genotype and morphological changes of the brain magnetic resonance images	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Radiological physics and technology	6. 最初と最後の頁 265-273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12194-018-0462-5	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 甲斐千遥, 内山良一, 白石順二, 藤田広志	4. 巻 74
2. 論文標題 正常老化による脳萎縮の定量化: 年代別MR画像の主成分分析	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本放射線技術学会雑誌	6. 最初と最後の頁 1389-1395
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.6009/jjrt.2018_JSRT_74.12.1389	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 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 甲斐千遥, 内山良一, 白石順二, 藤田広志
2. 発表標題 病変の表現型と遺伝子型の関係を探る画像データマイニング
3. 学会等名 医用画像情報学会秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内山良一
2. 発表標題 RadiogenomicsにおけるSystems Biology
3. 学会等名 医用画像情報学会春季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 甲斐千遥, 内山良一, 白石順二, 藤田広志
2. 発表標題 遺伝子型と画像特徴を用いたコンピュータ支援診断：軽度認知障害とアルツハイマー型認知症の脳萎縮の定量評価
3. 学会等名 第36回日本医用画像工学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内山良一
2. 発表標題 Radiogenomicsによる診断支援と予後予測
3. 学会等名 日本放射線技術学会第73回総会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Y.Uchiyama
2. 発表標題 Computer-Aided Diagnosis and Prognostic Prediction Based on Radiogenomics
3. 学会等名 計測自動制御学会ライフエンジニアリング部門シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 C.Kai, Y.Uchiyama
2. 発表標題 Computer-Aided Diagnosis Scheme Based on Radiogenomics for the Detection of Alzheimer's Diseases
3. 学会等名 第6回生命医薬情報学連合大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 甲斐千遥, 内山良一, 白石順二, 藤田広志
2. 発表標題 正常老化による脳萎縮の推移を分析するための時空間統計モデル
3. 学会等名 第45回日本放射線技術学会秋季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内山良一, 甲斐千遥, 吉岡拓弥, 石丸真子, 金子沙世
2. 発表標題 RadiomicsによるCAD・CATSシステムの開発
3. 学会等名 第180回医用画像情報学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 内山良一
2. 発表標題 基調講演 AI・Deep Learning・Radiomicsの基礎と現状
3. 学会等名 第5回福岡県診療放射線技師会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 内山良一（4.4節：医療情報の統合による診断支援を分担執筆）	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 13
3. 書名 新医用放射線科学講座 医用画像情報工学	

1. 著者名 内山良一（19章：医用画像とRadiomics，分担執筆）	4. 発行年 2019年
2. 出版社 オーム社	5. 総ページ数 5
3. 書名 医療AIとディープラーニングシリーズ(No.1) 医用画像ディープラーニング入門	

〔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
---------	---------------------------	-----------------------	----