

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K17982

研究課題名（和文）多数のコホートに適応可能な強い汎化性能を持ったRadiomics解析方法の開発

研究課題名（英文）Radiomics in glioma

研究代表者

高橋 慧（Takahashi, Satoshi）

国立研究開発法人理化学研究所・革新知能統合研究センター・研究員

研究者番号：00852120

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：この研究は神経膠腫の遺伝子変異をMagnetic Resonance Imaging (MRI)で予測する方法を開発することを目的としています。このような試みはradiogenomicsと呼ばれており有望視されていますが撮影場所の違いで性能が大きく落ちることが予想されています。これは専門家の中でdomain shift problemとして認識されています。我々はまずMRIの腫瘍部分を囲むタスクでdomain shift problemが起こることを示した上でその解決方法を提示しました。またradiogenomicsにおいてもdomain shift problemが起こることを確認しました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

社会意義 神経膠腫は脳腫瘍の一群で、脳腫瘍の中では発生頻度が高いです。神経膠腫はその分類によって予後が変わります。そして神経膠腫の診断では遺伝子診断が重要視されています。現在この遺伝子診断を行うため開頭手術を行い腫瘍を入手していますがこれは患者さんにとって大きな負担になります。我々の研究は開頭手術を行わずにMRIのみを用いて遺伝子状態を予測するような予測装置を作ること、特にその実装を阻んでいる施設間の細かい画像の違いを乗り越える方法を開発することを目的にしています。この方法を開発することができれば遺伝子変異の有無を手術前に予測できるので患者さんの負担を大きく減らすことができると考えられています。

研究成果の概要（英文）：The goal of our project is to develop a method for predicting gene status in gliomas using Magnetic Resonance Imaging (MRI). Such an attempt, called radiogenomics, is promising, but its performance would be degenerated significantly occurred from image differences among facilities. The phenomenon is recognized by experts as the domain shift problem. We first showed the domain shift problem occurred in the tumor segmentation task on MRI, and then proposed a possible solution. Next, we also confirmed the domain shift problem also occurred in radiogenomics tasks.

研究分野：脳神経外科 機械学習

キーワード：深層学習 MRI Radiomics glioma

1 . 研究開始当初の背景

Radiomics とは、医療用画像から多量のデータを抽出、分析し医療的に有用何らか特性の予測を行う一連の流れを表現する言葉である。Radiomics で最終的な予測を行う際には機械学習を用いた予測機を作成することが多い。特に医療用画像から遺伝子変異を予測する場合は Radiogenomics と呼ばれる。Radiomics は、既にその有用性が証明されつつある。申請者は神経腫瘍の悪性度を術前の MRI 画像を入力とした Radiomics 解析により予測を行うことを示していた(Takahashi S et al, 2019, *IJROBP*, 図 1)。Radiomics 解析により手術を行うことなく、腫瘍の悪性度、IDH 変異、TERT 変異などの予後に直結する遺伝子変異などを明らかにできれば、手術方針の決定、化学療法の選択等治療への影響はとても大きい。しかし、同時にその問題点と限界も明らかになりつつある。最大の問題点は施設間で撮像機器及び、撮像プロトコルが異なるため、医療画像から取得できるデータの分布が大きく異なることである。この同じ目的を志向したデータの分布の違いは一般に domain shift と呼ばれている。この結果、あるコホートのデータで学習し、そのコホートのデータに対して高い予測精度を示した予測機を別のコホートに適用した場合に大きく性能が低下するという問題が報告されていた(Ehab A AlBadawy et al, 2018, *Medical physics*)。

2 . 研究の目的

本研究の目的は上記のデータの分布の違い(一般に domain shift と呼ばれる)に起因するような性能の低下を克服するような Radiomics 解析方法の開発を行うというものである。

本研究の学術的独自性は以下の 3 点にあった。

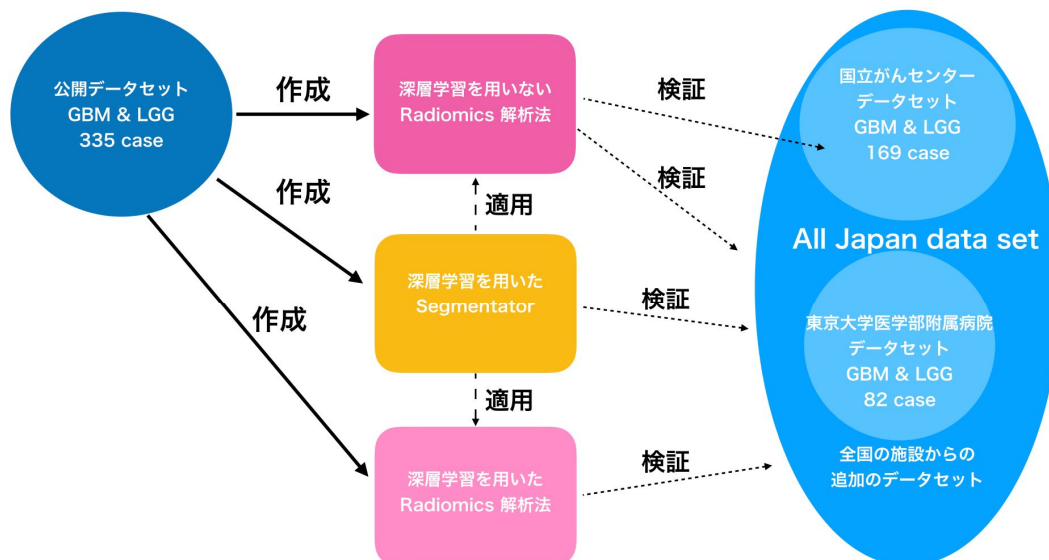
第一に Radiomics による術前の腫瘍特性の予測は脳外科の臨床治療を変えうるものであるということである。現在、神経腫瘍の治療方法はまず手術を行い、得られた病理検体から病理診断によって決定される。故に術前に悪性度や遺伝子変異が明らかになれば治療方針に大きな影響を与えると考える。例えば Radiomics 解析により、悪性度が高く化学療法が効きにくい腫瘍であると予測できれば、手術の際に影響が出る限界まで手術を行うといった判断を下せる。さらに、長期的な視点に立てば、手術を前提に組み立てられている現在の神経腫瘍の治療方法をより低侵襲で効果の高い方法へ進化させる可能性もある。

第二に多数のコホートに適用可能な神経腫瘍の Radiomics 解析手法の研究が殆ど行われていないことである。Radiomics による腫瘍特性の予測は既に多数行われている。しかし、対象となるデータが公開データセットまたは、各施設の限られたデータセットとなっており、結果は全てその閉じたコホートに対するものとなっている。結果、前述の domain shift による予測機の性能低下問題について触れられていない。この問題は、数の限られたデータから予測機を作成し、多数のコホートに対して高い予測精度を出すことを期待される Radiomics 解析法を社会実装するにあたって大きな障害になっている。故に、本研究では多数のコホートに適用可能な汎化性能の高い Radiomics 解析方法の開発という独自性・創造性のある方法でこの問題の解決を目指す。最後に本研究で得られた知見は Radiomics に限らず、機械学習装置の社会実装に応用への可能性があるということである。Domain shift を原因とする機械学習装置の性能の低下は神経腫瘍の Radiomics 解析方法の社会実装だけではなく、機械学習装置の医療用の応用に代表される限られたデータセットから機械学習装置を作成し、それぞれに分布の異なる大きなコホートに対して予測を行わなければならない場合に共通して悩まされる問題である。機械学習分野では domain adaptation として一つの分野となっているが(Wang M, 2018, *Neurocomputing*)、入手の容易なデータを用いた

シンプルなタスクの研究が主で、対象となるデータの入手が難しい医療分野では研究は進んでいない。故に本研究で得られる知見が、広く domain adaptation の手法として応用できる可能性があった。

3. 研究の方法

研究の概要を下記に記す



1.データセットの収集と準備。2.公開データセットを用いて Segmentator (MRI 画像を入力として腫瘍と非腫瘍領域を自動的に判別する機械学習装置)を作成する。

図 1. 研究概要図公開データセットより予測器を作成し、公開データとは分布が異なる国立がん研究センター、東京大学医学部附属病院を含む多施設のデータ (All Japan dataset) をテストデータとして用いる

3.作成した segmentator の成績を All Japan dataset で検証を行う。4.得られた知見から分布が異なるコホートにも性能が上がるように Segmentator の改良を行う。5.公開データセットを入力として、悪性度と遺伝子変異の予測を行う Radiomics 解析方法を開発する。6.作成した Radiomics 解析方法の精度を All Japan dataset にて検証を行う。7.得られた知見から多数のコホートに適応可能な強い汎化性能を持った神経膠腫に対する Radiomics 解析方法の開発を試みる。8.臨床現場への実装の模索を行う (図 1)。

4. 研究成果

令和 2 年度

First author として 2 編の英語原著論文、1 編の英語レビュー論文、1 編の日本語論文を上梓した。また、2 回の国内学会発表を行った。共著者、雑誌など詳細は別記する。

令和 2 年度の研究の主たる目的はまた Radiomics 解析に必要な腫瘍の関心領域 (VOI) の作成の為に専用の深層学習装置 (segmentator) を作成し、その性能が domain shift によりどの程度低下するのかを評価することであった。この結果を Takahashi, S. *et al.* Fine-Tuning Approach for Segmentation of Gliomas in Brain Magnetic Resonance Images with a Machine Learning Method to Normalize Image Differences among Facilities. として纏めた。

上記の結果を得るにあたり得た知見と今後の脳腫瘍領域における、multi-omics analysis と機械学習の応用についての展望を Takahashi, S. *et al.* A New Era of Neuro-Oncology Research Pioneered by Multi-Omics Analysis and Machine Learning.として纏めた。

また、上記の結果より得られた知見を肺がんの multi-omics analysis へと一部応用したものを Takahashi, S. *et al.* Predicting Deep Learning Based Multi-Omics Parallel Integration Survival Subtypes in Lung Cancer Using Reverse Phase Protein Array Data.として纏めた。

令和3年度

1 編の英語原著論文、2 編の日本語論文を上梓した。また、国際学会 2 回、国内学会 4 回の発表を行った。うち、癌治療学会とメディカル AI 学会にて優秀演題賞を受賞した。共著者、雑誌など詳細は別記する。

令和 3 年度の研究の主たる目的は公開データセットを学習用のデータとして深層学習を用いて悪性度と IDH 変異、TERT 変異など予後に与える影響の大きい遺伝子変異の予測を行う Radiomics 解析法 (Radiogenomics 解析法) を開発することであった。令和 2 年度までの研究で Radiogenomics 解析法を行うにあたって必要な腫瘍の関心領域 (Volume of interest VOI) を作成する機械学習装置を作成した。この知見を応用して令和 3 年度は研究開発を行なった。まずは、公開データセットとプライベートデータセットを用いて MRI 画像からそもそも IDH 変異や TERT 変異が予測可能であるかを検証した。結果として、IDH 変異は高い精度で予測可能である一方で TERT 変異は予測が難しいことが判明した。しかし、公開データセットで 80% と高い予測精度を示した IDH 予測装置をプライベートデータセットに適用した場合 67% 程度の予測精度しか示さなかった。これは所謂 Domain shift problem であると考えられた。今後はこの問題の解決に引き続き取り組んでいく。VOI 作成装置の際に有効であった fine-tuning は有望な解決方法の一つではあるものの、より創造的な解決方法として深層生成モデルの応用を試みる予定である (課題番号: 22K16700 深層生成モデルを応用した強い汎化性能を持った radiomics 解析方法の開発)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3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 Kawaguchi Risa K., Takahashi Masamichi, Miyake Mototaka, Kinoshita Manabu, Takahashi Satoshi, Ichimura Koichi, Hamamoto Ryuji, Narita Yoshitaka, Sese Jun	4. 巻 13
2. 論文標題 Assessing Versatile Machine Learning Models for Glioma Radiogenomic Studies across Hospitals	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3611 ~ 3611
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13143611	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 Takahashi Satoshi, Takahashi Masamichi, Hamamoto Ryuji et.al.	4. 巻 13
2. 論文標題 Fine-Tuning Approach for Segmentation of Gliomas in Brain Magnetic Resonance Images with a Machine Learning Method to Normalize Image Differences among Facilities	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1415 ~ 1415
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13061415	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 Takahashi Satoshi, Takahashi Masamichi, Tanaka Shota, Takayanagi Shunsaku, Takami Hirokazu, Yamazawa Erika, Nambu Shohei, Miyake Mototaka, Satomi Kaishi, Ichimura Koichi, Narita Yoshitaka, Hamamoto Ryuji	4. 巻 11
2. 論文標題 A New Era of Neuro-Oncology Research Pioneered by Multi-Omics Analysis and Machine Learning	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 565 ~ 565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom11040565	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 Takahashi Satoshi, Asada Ken, Takasawa Ken, Shimoyama Ryo, Sakai Akira, Bolatkan Amina, Shinkai Norio, Kobayashi Kazuma, Komatsu Masaaki, Kaneko Syuzo, Sese Jun, Hamamoto Ryuji	4. 巻 10
2. 論文標題 Predicting Deep Learning Based Multi-Omics Parallel Integration Survival Subtypes in Lung Cancer Using Reverse Phase Protein Array Data	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1460 ~ 1460
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom10101460	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 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 高橋 慧
2. 発表標題 多施設間の画像差に対して頑強なセグメンテーション方法の開発
3. 学会等名 第3回日本メディカルAI学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoshi Takahashi
2. 発表標題 Initial Result of Develop Robust Deep Learning Model for Detecting Genomic Status in Gliomas Against Image Differences among Facilities
3. 学会等名 SNO 20222 Anual meeting
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Satoshi Takahashi
2. 発表標題 Development of an automatic segmentation machine learning model for brain tumor MR images that can be used at multiple domains
3. 学会等名 JCA-AACR joint meeting
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 慧
2. 発表標題 ドメインシフトによる性能の低下に耐えうる脳腫瘍領域の自動segmentation法の開発
3. 学会等名 生命医薬情報学連合大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 慧
2. 発表標題 Initial Investigation to Developing Robust Deep Learning Model Against Image Differences among Facilities
3. 学会等名 第59回癌治療学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 慧
2. 発表標題 多施設にて適応可能な頑強なMRIを用いた遺伝子 診断方法の為の初期検討
3. 学会等名 脳神経外科学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋 慧
2. 発表標題 多施設間の画像差を埋めるFine-tuning方法の開発
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 高橋 慧
2. 発表標題 多施設にて使用可能な脳腫瘍領域の自動segmentation法の開発
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第79回学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takahashi Satoshi、Takahashi Masamichi、Hamamoto Ryuji et.al.
2. 発表標題 Developing automatic segmentation method for brain tumor MR images that can be used at multiple facilities
3. 学会等名 2020 SNO Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 鎌谷直之、田中順治、富田桂公、高橋 慧、高橋雅道、岩藤和広、佐野元昭、猪俣武範、國吉保孝、福永淳、松根彰志、安藤智暁、柳 裕一郎	4. 発行年 2021年
2. 出版社 クリニコ出版	5. 総ページ数 128
3. 書名 アロスエルゴン Vol.1 No.3 AIの入門から応用、将来の展望－医療の現場に進出するAIに対処するために	

1. 著者名 浜本 隆二	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医歯薬出版	5. 総ページ数 224
3. 書名 医学のあゆみ274巻9号 AIが切り拓く未来の医療	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>医学のあゆみ274巻9号 AIが切り拓く未来の医療には以下の2つの論文を寄稿しています。</p> <p>高橋 慧、高橋 雅道、浜本 隆二、機械学習を用いたがんのビッグデータ解析.AIlos ergon (アロス エルゴン) Vol.1 No.3, ISBN 9784910396187</p> <p>高橋 慧、高橋 雅道、浜本 隆二、Multi-omics analysis の有用性と脳腫瘍領域への応用.AIlos ergon (アロス エルゴン) Vol.1 No.3, ISBN 9784910396187</p>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------