

令和 5 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K20834

研究課題名（和文）MRI・PETによる神経膠腫の遺伝子型診断と機械学習を用いた自動診断法の研究

研究課題名（英文）Genotyping glioma using MRI and PET and automated diagnosis in machine learning

研究代表者

奥知 左智（Okuchi, Sachi）

京都大学・医学研究科・特定病院助教

研究者番号：30910517

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、MRIの形態・血流情報、PETの代謝情報から得られる画像指標を用い、神経膠腫のIDH変異のみならず、TERTp変異などの遺伝子型の診断に有用な撮像法を検討することである。IDH野生型のGrade / 神経膠腫の患者を対象とし、形態学的特徴や拡散強調MRIから得られるADC値、造影灌流画像から得られるrCBV、FDG-PETから得られる定量値を用い、TERTp野生型とTERTp変異型、grade とgrade 神経膠腫の違いを検討した。結果、TERTp変異の有無においては有意差が認められなかったが、grade とgrade 神経膠腫の間では有意差が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究開始時、MRIを用いた神経膠腫のIDH変異などの遺伝子型の予測モデルは国内外から報告がなされていた。しかし、IDH変異の報告は多いが、TERTp変異の報告は少なく評価は定まっていなかった。本研究の結果は、TERT p 変異予測のための画像指標についての評価を決める一つの報告となったと思われる。外国においては核医学部門とMRIを担当する放射線科部門とが分かれていることや、高額な検査費用により、PETとMRIという二つの異なる画像技術を用いた既存の研究は少なく、MR検査とPET検査を組み合わせた診断能を検討したことも重要であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：This study aims to identify the imaging characteristics predictive of TERTp mutations in isocitrate dehydrogenase-wildtype (IDHwt) histologically lower-grade astrocytoma (LGA). In patients with pathologically confirmed IDHwt LGA with known TERTp mutation status, morphological characteristics, semi-quantitative imaging biomarkers such as the tumor-to-normal ratio (T/N ratio) on 18F-FDG-PET, apparent diffusion coefficient (ADC), and cerebral blood volume (CBV) maps were compared between TERTp-wildtype and TERTp-mutant tumors or grade II and grade III astrocytoma. There was no significant difference in the presence or absence of TERTp mutation, but there was a significant difference between grade II and grade III gliomas.

研究分野：画像診断学

キーワード：TERT IDH 神経膠腫 拡散強調像 MRI PET

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経膠腫では、組織学的に増殖能や血管浸潤などに基づいて悪性度の分類がされ予後予測に用いられていたが、最近の知見では悪性度のみではなく、遺伝子型に依存して予後が変化することが報告されている[1, 2]。Isocitrate dehydrogenase (IDH) 野生型の神経膠腫は組織学的な悪性度に関係なく予後不良であることが知られているが、その中でも telomerase reverse transcriptase promoter (TERTp) 変異を持つものは特に予後不良であることが最近知られるようになった[3, 4]。

脳腫瘍の診療においては、一般的に MRI や PET などの画像検査が行われる。従来より悪性度の評価は MRI が用いられており、腫瘍の進展範囲や造影 T1 強調像における造影効果の有無で行われてきたが、近年は水の拡散能を示す拡散強調像、新生血管などの血流を評価する造影灌流画像などを用いて、様々な組織学的変化の評価が可能になっている。また、生体内化合物の計測が可能な PET 検査を用いれば、生物学的な特性や代謝情報も観察できる。申請者は先行研究において、拡散強調像と石灰化・嚢胞形成の有無、造影パターンなどの腫瘍の形態評価により神経膠腫の IDH 変異の有無を高精度に鑑別できることを報告した[5]。先行研究においては、拡散強調像を含めた形態のみを評価したが、MRI 撮像法から得られる血流や PET 検査で得られる腫瘍内代謝情報を組み合わせることにより、より高精度な診断が可能となると考えられる。

また、拡散強調像は画像の歪みを伴いやすいが、歪みの少ない拡散強調像が取得可能になれば、他の MRI 画像や PET 画像を含めたボクセルベースのマルチパラメトリック解析が容易になり、機械学習を用いた解析、自動診断につながる。

2. 研究の目的

MRI の形態・血流情報、PET の代謝情報から得られる画像指標を用い、神経膠腫の IDH 変異のみならず、TERTp 変異などの遺伝子型の診断に有用な撮像法を検討する。さらに、機械学習を用いて自動診断を可能にする。

3. 研究の方法

(1) 神経膠腫の遺伝子型の診断と関連する指標の MRI・PET データからの抽出

当院にて 2000 年から 2020 年の間に IDH 野生型であることが確定され、TERTp 変異の状態が診断されている 2016 年 WHO 分類で grade / 神経膠腫の 59 名の患者を対象とし、以下の項目を評価した。

形態学的特徴

部位、島/視床/脳幹や脳梁の involvement、石灰化、皮質病変、上衣下への伸展、辺縁の性状、嚢胞形成、造影効果、出血、多中心性、壊死などの有無について。

半定量的評価

拡散強調像から得られる ADC 値、造影灌流画像から得られる rCBV のヒストグラムデータ、FDG-PET から得られる tumor-to-normal ratio : T/N ratio (SUVmax/対側の正常白質の SUV)。

次に評価した項目を TERTp 野生型と TERTp 変異型、 grade と grade で比較した。

(2) 歪みの少ない拡散強調像の検討

拡散強調像の中で一般的に広く使用されている SS-EPI 法は短時間で撮影可能で、SN 比が高いという利点はあるが、副鼻腔や脳動脈クリップなどの金属近傍では歪みやアーチファクトが大きく、病変が正しく評価できないという欠点があった。しかし、近年 TGSE 法などの歪みを低減された拡散強調像が開発され[6]、より正しい ADC 値の測定のため TGSE 法の有用性を検討した。具体的には、健常者と脳動脈瘤クリッピング術後の患者を対象として従来法の拡散強調画像 (SS-EPI 法、RESOLVE 法) と比較し、TGSE 法の有用性を検討した。

(3) 深層学習を用いた研究

遺伝子型の自動診断を行うための前段階として、深層学習の一つである敵対的生成ネットワーク (GAN) を用いて、撮像時間を短縮した低画質の拡散強調像から撮像時間の長い高画質の拡散強調像と同等の画像の作成を行った。

4. 研究成果

(1) 神経膠腫の遺伝子型の診断と関連する指標の MRI・PET データからの抽出

対象患者は IDH 野生型神経膠腫のうち、TERT p 野生型は 35 人、TERTp 変異型は 24 人だった。TERT p 野生型の中で Grade 1 は 15 人、Grade 2 は 20 人、TERT p 野生型の中で Grade 3 は 13 人、Grade 4 は 11 人であった。

TERT p 野生型と変異型で形態学的特徴の比較を行ったが、有意差のある特徴はなかった。詳細な結果は下記の Table1 に記載。

Table1

	TERTp-wildtype (N=35)		TERTp-mutant (N=24)		p value
Location					
Brainstem	3	9%	1	4.2%	0.64
tempolo-insular	25	71%	16	67%	0.78
Thalamus	9	26%	4	17%	0.53
Calcification	9	26%	2	8.3%	0.17
Corpus callosum	12	34%	7	29%	0.78
Cortical involvement	31	89%	22	92%	1.00
Ependymal extension	27	77%	17	71%	0.76
well-defined margin	8	23%	3	13%	0.50
cyst	6	17%	1	4.2%	0.22
enhancement	18	51%	11	46%	0.79
Hemorrhage	4	11%	4	17%	0.7
Multiplicity	11	31%	6	25%	0.77
Necrosis	11	31%	7	29%	1.00
gyriform infiltration	4	11%	3	13%	1.00

TERT p 野生型と変異型で ADC、CBV、T/Nratio を比較したが、有意差は認められなかった。Grade 1 と Grade 2 で比較したところ、いずれのパラメータにおいても有意差が認められた。[Ikeda S, Sakata A, Okuchi S, Eur J Radiol. 2023 Feb;159:110658.]

詳細な結果は下記の Table2、Table3 に記載。

Table2

	TERTp-wildtype	TERTp-mutant	p value
ADC			
mean	1.47 (1.24–1.61)	1.4 (1.32–1.55)	0.8
kurtosis	1.44 (-0.08–2.45)	1.01 (0.09–3.17)	0.87
skewness	0.72 (0.27–1.14)	0.64 (0.23–1.14)	1
5th	1.12 (0.90–1.24)	1.07 (1.02–1.16)	0.89
10th	1.19 (0.95–1.30)	1.13 (1.07–1.22)	0.89
rCBV			
mean	1.8 (1.42–2.64)	2.18 (1.71–3.42)	0.32
kurtosis	5.45 (2.46–9.39)	6.56 (2.48–10.9)	0.75
skewness	1.82 (1.27–2.68)	2.22 (1.44–2.77)	0.06
90th	5.5 (3.97–8.22)	6.15 (4.80–10.0)	0.2
95th	7.27 (4.91–10.7)	8.42 (7.04–12.7)	0.23
99th	13.4 (7.23–14.4)	14.5 (11.4–16.9)	0.15
FDG-PET			

T/N ratio	2.02 (1.54–3.24)	2.04 (1.70–3.11)	0.63
-----------	------------------	------------------	------

Table3

	Grade II	Grade III	p value
ADC			
mean	1.51 (1.33–1.59)	1.4 (1.24–1.54)	0.2
kurtosis	0.86 (-0.33–1.83)	1.48 (0.30–3.41)	0.13
skewness	0.62 (0.21–0.96)	0.71 (0.41–1.26)	0.61
5th	1.15 (1.05–1.23)	1.03 (0.90–1.14)	0.04*
10th	1.22 (1.11–1.31)	1.12 (0.95–1.22)	0.04*
CBV			
mean	1.86 (1.24–1.86)	2.51 (1.80–4.30)	0.04*
kurtosis	7.96 (5.52–16.3)	2.88 (2.15–8.44)	0.04*
skewness	2.37 (1.87–3.27)	1.64 (1.25–2.55)	0.08
90th	4.31 (3.67–5.74)	8.07 (5.22–11.4)	0.01*
95th	6.09 (4.62–7.81)	10.7 (7.14–13.0)	0.01*
99th	10.8 (6.59–14.6)	14.4 (13.2–17.6)	0.03*
FDG-PET			
T/N ratio	1.78 (1.41–2.12)	2.72 (1.79–3.67)	0.01*

(2) 歪みの少ない拡散強調像の検討

拡散強調像の歪みを詳細に評価するために、17人の健常者、20人の脳動脈瘤クリッピング後の患者を対象として、最近新たに登場した歪みを低減した拡散強調像である TGSE 法、今まで歪みを低減した拡散強調像として使用されてきた RESOLVE 法、従来法である SS-EPI 法の3つの拡散強調像を比較した。

歪みを定量的に測定し、歪み・アーチファクト・画質についての視覚評価を行い、比較した。TGSE の歪みが最も小さく、視覚評価においても最も良好なスコアであった [Okuchi S, Sci Rep. 2022 Oct 21;12(1):17689.]。

健常者では副鼻腔の近傍や頭蓋底でのアーチファクト（赤矢印）が TGSE 法で最も小さく、三叉神経や聴神経の描出（白矢印）も TGSE 法で最も良好であった（Figure1）。

金属クリップの周囲においても TGSE 法で最もアーチファクトや歪みが小さかった（Figure2）。

(3) 深層学習を用いた研究

(2)で用いた TGSE 法には撮像時間が長いという欠点があったため、短時間で撮影した TGSE 法の画像から長時間かけて撮像した撮像時間の画像を作成した。10例撮像し、9例の健常者のトレーニングデータで学習させ、1例のテストデータで確認を行っており、短時間で撮像した画像から GAN で生成した画像は、長時間かけて撮像した画像と視覚的に同等であった（Figure3）。

これにより、歪みを低減した拡散強調像を、深層学習を用いた短時間撮像により取得可能とし、脳腫瘍評価に応用可能とした。

Figure1

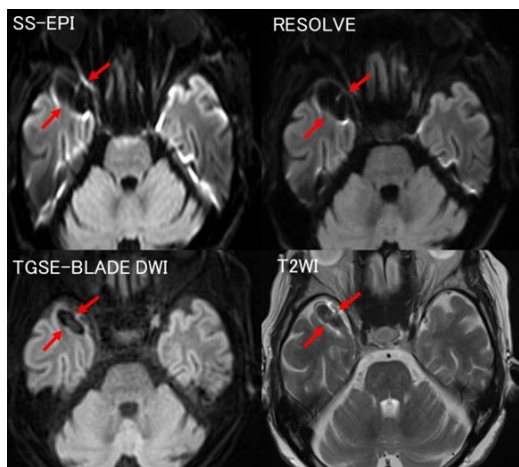


Figure2

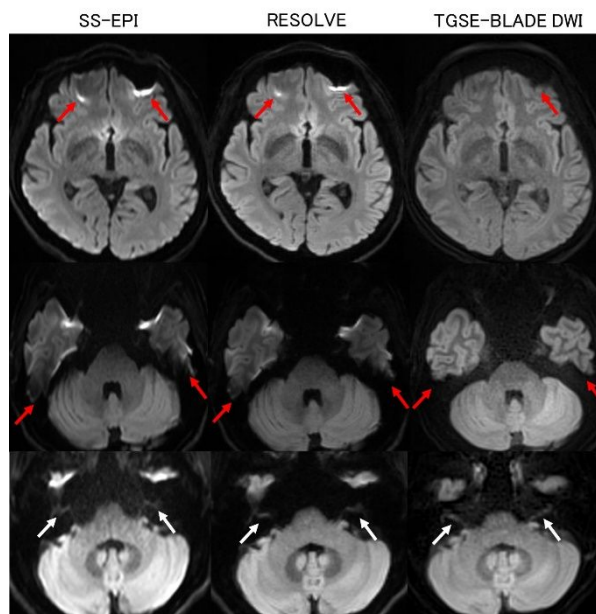
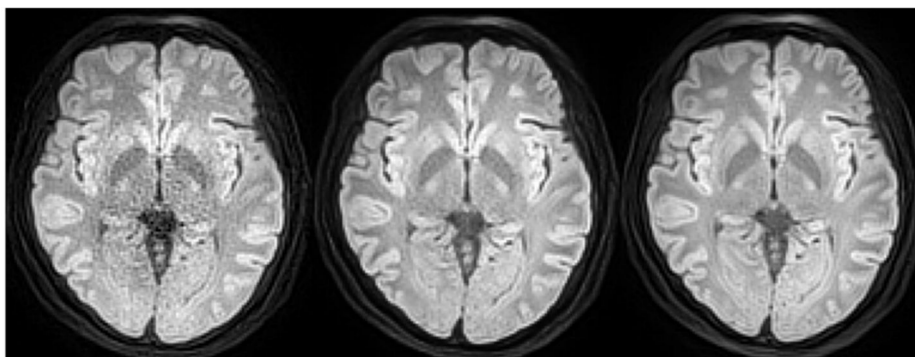


Figure3



短時間撮影のTGSE拡散強調像

GANで作成した拡散強調像

長時間撮影のTGSE拡散強調像

< 引用文献 >

- 1 Yan H, Parsons DW, Jin G et al (2009) IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med* 360:765-773
- 2 Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD et al (2015) Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 372:2481-2498
- 3 Arita H, Narita Y, Fukushima S et al (2013) Upregulating mutations in the TERT promoter commonly occur in adult malignant gliomas and are strongly associated with total 1p19q loss. *Acta Neuropathol* 126:267-276
- 4 Liu X, Wu G, Shan Y, Hartmann C, von Deimling A, Xing M (2013) Highly prevalent TERT promoter mutations in bladder cancer and glioblastoma. *Cell Cycle* 12:1637-1638
- 5 Maynard J, Okuchi S, Wastling S et al (2020) World Health Organization Grade II/III Glioma Molecular Status: Prediction by MRI Morphologic Features and Apparent Diffusion Coefficient. *Radiology* 296:111-121
- 6 Hu HH, McAllister AS, Jin N et al (2019) Comparison of 2D BLADE Turbo Gradient- and Spin-Echo and 2D Spin-Echo Echo-Planar Diffusion-Weighted Brain MRI at 3 T: Preliminary Experience in Children. *Acad Radiol* 26:1597-1604

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ikeda Satoshi, Sakata Akihiko, Fushimi Yasutaka, Okuchi Sachi, Arakawa Yoshiki, Makino Yasuhide, Mineharu Yohei, Nakajima Satoshi, Hinoda Takuya, Yoshida Kazumichi, Miyamoto Susumu, Nakamoto Yuji	4. 巻 159
2. 論文標題 Telomerase reverse transcriptase promoter mutation and histologic grade in IDH wild-type histological lower-grade gliomas: The value of perfusion-weighted image, diffusion-weighted image, and 18F-FDG-PET	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 110658 ~ 110658
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejrad.2022.110658	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 Okuchi Sachi, Fushimi Yasutaka, Yoshida Kazumichi, Nakajima Satoshi, Sakata Akihiko, Hinoda Takuya, Otani Sayo, Sagawa Hajime, Zhou Kun, Yamao Yukihiro, Okawa Masakazu, Nakamoto Yuji	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparison of TGSE-BLADE DWI, RESOLVE DWI, and SS-EPI DWI in healthy volunteers and patients after cerebral aneurysm clipping	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-22760-6	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 -
1. 著者名 Nakajima Satoshi, Fushimi Yasutaka, Hinoda Takuya, Sakata Akihiko, Okuchi Sachi, Arakawa Yoshiki, Ishimori Takayoshi, Nakamoto Yuji	4. 巻 37
2. 論文標題 Brain imaging of sequential acquisition using a flexible PET scanner and 3-T MRI: quantitative and qualitative assessment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 209 ~ 218
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-022-01817-6	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 Nakamura Yuri, Fushimi Yasutaka, Hinoda Takuya, Nakajima Satoshi, Sakata Akihiko, Okuchi Sachi, Otani Sayo, Tagawa Hiroshi, Wang Yang, Ikeda Satoshi, Kawashima Hirotsugu, Uemura Maiko T, Nakamoto Yuji	4. 巻 -
2. 論文標題 Hemosiderin Detection inside the Mammillary Bodies Using Quantitative Susceptibility Mapping on Patients with Wernicke-Korsakoff Syndrome	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.ici.2022-0109	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 -

1. 著者名 Wicaksono Krishna Pandu, Fushimi Yasutaka, Nakajima Satoshi, Sakata Akihiko, Okuchi Sachi, Hinoda Takuya, Oshima Sonoko, Otani Sayo, Tagawa Hiroshi, Urushibata Yuta, Nakamoto Yuji	4. 巻 33
2. 論文標題 Accuracy, repeatability, and reproducibility of T1 and T2 relaxation times measurement by 3D magnetic resonance fingerprinting with different dictionary resolutions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Radiology	6. 最初と最後の頁 2895 ~ 2904
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00330-022-09244-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 Otani Sayo, Fushimi Yasutaka, Iwanaga Kogoro, Tomotaki Seiichi, Shimotsuma Taiki, Nakajima Satoshi, Sakata Akihiko, Okuchi Sachi, Hinoda Takuya, Wicaksono Krishna Pandu, Takita Junko, Kawai Masahiko, Nakamoto Yuji	4. 巻 -
2. 論文標題 Evaluation of deep gray matter for early brain development using quantitative susceptibility mapping	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Radiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00330-022-09267-4	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 Wicaksono Krishna Pandu, Fujimoto Koji, Fushimi Yasutaka, Sakata Akihiko, Okuchi Sachi, Hinoda Takuya, Nakajima Satoshi, Yamao Yukihiko, Yoshida Kazumichi, Miyake Kanae, Kawai Hitomi, Saga Tsuneo, Nakamoto Yuji	4. 巻 33
2. 論文標題 Super-resolution application of generative adversarial network on brain time-of-flight MR angiography: image quality and diagnostic utility evaluation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Radiology	6. 最初と最後の頁 936 ~ 946
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00330-022-09103-9	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 Masahiro Tanji, Yohei Mineharu, Akihiko Sakata, Sachi Okuchi, Yasutaka Fushimi, Masahiro Oishi, Yukinori Terada, Noritaka Sano, Yukihiko Yamao, Yoshiki Arakawa, Kazumichi Yoshida, Susumu Miyamoto	4. 巻 -
2. 論文標題 High intratumoral susceptibility signal grade on susceptibility-weighted imaging is a risk factor for hemorrhage after stereotactic biopsy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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12件(うち招待講演 0件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Okuchi Sachi
2. 発表標題 Comparison of TGSE-BLADE, RESOLVE and SS-EPI for diffusion weighted imaging after cerebral aneurysmal clipping.
3. 学会等名 Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB & ISMRT 31st Annual Meeting, (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Otani Sayo
2. 発表標題 Correlation between SUV, tumor blood flow and ADC of extra-axial tumors on FDG-PET/MRI.
3. 学会等名 Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB & ISMRT 31st Annual Meeting, (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Oshima Sonoko
2. 発表標題 Denoising approach with deep learning-based reconstruction for neuromelanin-sensitive MRI.
3. 学会等名 The 108th Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥知 左智
2. 発表標題 Comparison of diffusion-weighted MRI in human brains at 3T MRI: TGSE-BLADE-DWI vs RESOLVE vs single-shot EPI
3. 学会等名 第49回日本磁気共鳴医学会・第3回アジア磁気共鳴医学会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伏見 育崇
2. 発表標題 Evaluation of T1 and T2 values on 3D MR fingerprinting between two Magnets.
3. 学会等名 第49回日本磁気共鳴医学会・第3回アジア磁気共鳴医学会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂田 昭彦
2. 発表標題 Low-dose Contrast Enhanced TWIST with Iterative Reconstruction (IT-TWIST-MRA) Covering the Head and Neck
3. 学会等名 第49回日本磁気共鳴医学会・第3回アジア磁気共鳴医学会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂田 昭彦
2. 発表標題 低用量造影剤を用いた頭頸部IT-TWIST-MRAによるAV shunt (AVS) 描出能の検討
3. 学会等名 第49回 断層映像研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大谷 紗代
2. 発表標題 FDG-PET/MRIにおける脳実質外腫瘍のSUV・腫瘍血流量・ADCの相関
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大谷 紗代
2. 発表標題 定量的磁化率マッピングを用いた小児脳発達の評価
3. 学会等名 第81回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 汪 洋
2. 発表標題 18F-FMISO-PET所見とIDH1 mutationの関連性
3. 学会等名 第81回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 田川 弘
2. 発表標題 もやもや病に対する DANTE-T1-SPACE を用いた血管壁イメージング
3. 学会等名 第81回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Krishna Pandu Wicaksono
2. 発表標題 GANによる脳MRA画像の高分解能画像化
3. 学会等名 第81回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2022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
--	---------------------------	-----------------------	----

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