

平成 29 年 6 月 12 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461864

研究課題名(和文) 新規画像分類法「カルタ」を利用したがん分子標的治療の効果判定ソフトウェアの開発

研究課題名(英文) Development of computer-aided diagnosis software for assessing tumor response to molecular targeted therapy by using a novel machine learning technique named CARTA

研究代表者

山口 雅之 (Yamaguchi, Masayuki)

国立研究開発法人国立がん研究センター・先端医療開発センター・ユニット長

研究者番号：90450577

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：新規機械学習法のカルタ法を利用して、膵臓癌、大腸癌モデルを含む様々な動物モデルのMRI画像を分類することができるかテストした。3.0または9.4テスラ高磁場MRI装置を用い、動物モデルの画像を取得した。カルタ法では、MRIに映し出された画像特徴に基づいて、高い精度の画像分類が可能であった。従って同法は、分子標的薬や放射線照射を含む癌治療において効果予測や判定を行う画像分類ソフトウェアの開発に有用と期待される。

研究成果の概要(英文)：Currently, there is an immediate need for computer-aided diagnosis software that can assist radiologists accessing tumor response to cancer therapy, in particular molecular targeted therapy, because radiologists have to examine a quite large number of images in daily practice by using some complicated diagnostic criteria. We tested a novel machine learning technique named CARTA (Clustering-Aided Rapid Training Agent) for classifying MR images of various animal models, including pancreatic and colorectal cancer models. We acquired MR images of these animal models by using high-field (3.0 or 9.4 tesla) MR scanners. Our results showed that CARTA is a promising technique to classify MR images based on the similarity in image features. We contend that CARTA can produce software that can predict tumor response to various cancer therapies including molecular targeted therapy and radiation therapy based on MR image features.

研究分野：画像診断学

キーワード：画像診断学(含 放射線診断学) がん分子標的治療 効果判定 橋渡し研究

1. 研究開始当初の背景

がんで死亡する日本人は年間約34万人(厚生労働省、2009年)で、がんは死因の第1位である。がん死を減少させるため、分子標的薬を含む抗がん剤治療を受ける患者は増加し、これに伴い治療効果判定を目的とした画像検査も増加し、画像診断医の業務は増している。がんの分子標的治療薬の効果判定では、腫瘍最大径の様に簡単な指標を使った RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) 判定では不十分で、例えば gastrointestinal stromal tumor (GIST) のイマチニブ治療に対する Choi 基準や再発腎癌に対するスニチニブ、ソラフェニブ治療効果判定に用いる MASS (Morphology, Attenuation, Size, and Structure) 基準の様に、壊死の拡大や腫瘍血流の減少といった比較的複雑な指標を使って効果を判定するので、読影に時間がかかる。判定を支援する画像診断ソフトウェアがあれば画像診断医の業務の助けになるが、分子標的薬治療の効果を高精度に判定出来るソフトウェアはない。

その理由は、壊死の拡大や腫瘍血流の減少といった比較的複雑な指標を使って画像を分類するソフトウェアの開発をするためには、大量の画像(少なくとも数千枚以上)をコンピューターに入力し、数百の形態特徴量(例えば、隣接した画素の信号強度勾配、等)を抽出し、分類目的に合うように特徴量を組み合わせ、重みづけする必要があるためである。分類目的は、教師付き学習とあって、診断医が、コンピューターに入力したものと同一大量の画像を目視分類した結果を「手本」としてコンピューターに示す必要がある。従って専門医の目視分類に時間とコストがかかり、開発が難しい。

私達は、生物画像を効率的に自動分類できる新手法、「CARTA (Clustering-Aided Rapid Training Agent の略、以下カルタ)」の開発に参画し、鑑別が難しい二種のマウスの腫瘍(S180とFM3A)のMRIを高精度(正診率94%)に分類できることを世界で初めて示した。「カルタ」では、大量の画像は、約数十から百のクラスターに集約され、まるで歌留多札の様に、類似の形態特徴量を持つ画像クラスターが並ぶ。診断医は、この画像クラスター(歌留多札)を並べ替えるだけで分類目的を教えることができ、数千枚の画像を一枚一枚目視判定する必要はない。「カルタ」は特徴量の組み合わせや重みづけを能動的に学習する。従って「カルタ」を使えば、診断医による画像の目視分類を大幅に省力化し、短時間かつ低コストでがんの分子標的治療の効果判定を支援するソフトウェアを開発出来ると考えた。

自動分類ソフトウェアを開発するツールである「カルタ」は、多種類の生物画像に共通する数百種類の形態特徴量のリストから、

分類目的にあった形態特徴量を自動的に選んで、高精度な画像分類を達成する特長を有する。この特長を活用し、ヒトの腫瘍と形態学的に類似点のある、ヒト腫瘍の動物モデルを利用して研究を進めることとした。なぜなら、ヒトの腫瘍とその動物モデルとで、分類に有用な形態特徴量は類似する可能性があり、動物モデルのがんのMRIを使って新規分子標的薬の効果判定支援ソフトウェアを開発出来ると、そのソフトウェアを微修正し、ヒトの腫瘍の分類に臨床応用が見込まれるためである。また、一般的に、動物実験では分子標的薬治療群及び対照群における群内誤差を最小にでき、自動ソフトウェアの開発や分類結果の解釈が容易になり、有利と考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は「カルタ」を利用して、がん分子標的薬に対する治療効果を高精度に自動判定する画像診断支援ソフトウェアが作成可能であることを示すことである。

3. 研究の方法

動物実験は国立がん研究センター動物実験倫理委員会の承認を得て実施された。

(1) がん動物モデルの作成とMRI計測

ラット肝腫瘍モデル(N1S1肝腫瘍)を作成し、肝腫瘍の生着や抗がん治療後の変化を、研究専用の3テスラMRI装置と独自開発の16チャンネルマルチアレイコイルを使い、経時的に観察した。ラットの肝臓および肝腫瘍を、呼吸運動によるアーチファクトを抑制しながら、短時間で効率よく検査できるか検討した。

(2) 「カルタ」を利用したMRIの自動分類ソフトウェアの初期開発

3テスラMRI装置を用いて、抗がん剤投与による組織変化が強い群、弱い群、正常群の三群の動物臓器の画像データを取得した。得られた画像データを、「カルタ」を使い、組織変化の程度によって三分類するソフトウェアを開発し、分類精度を算出した。また、画像診断医が視覚的に判定した分類精度とソフトウェアの分類精度を比較した。

(3) インテグリンに対する分子標的治療に反応が期待できる、がん動物モデルの作出

ヒト膵がん細胞(PANC-1)皮下ゼノグラフトモデルを作出し、腫瘍細胞や腫瘍内の新生血管細胞にインテグリン分子(V3インテグリン)が発現しているか、検討した。また、対照としてヒト大腸癌細胞(HT-29)皮下ゼノグラフトモデルを作出した。先行研究によれば、PANC-1細胞はV3インテグリン高発現、HT-29細胞は低発現とされている。両腫瘍細胞におけるインテグリン分子の発現

を免疫組織学的に調査した。インテグリン分子に特異的に結合する蛍光試薬 (IntegriSense750; PerkinElmer, Inc. Waltham, MA) を投与し、インビボ光イメージング装置 (Clairvivo OPT; 島津製作所) を用いて、PANC-1 ゼノグラフト及び HT-29 ゼノグラフトの信号量を観察した。

(4) MRI を利用したヒト膵がんおよび大腸癌ゼノグラフトモデルにおける腫瘍血流の評価

インテグリン分子、特に V₃ インテグリン分子は、腫瘍の血管新生と関連が深いとされる。また、V₃ インテグリン分子標的薬投与により、腫瘍の血液灌流が変化し、治療効果を発揮すると期待される。従って、非侵襲的に腫瘍の血液灌流変化が観測可能となれば、治療効果の予測や判定に役立つと予想される。そこで、前項(3)で作成したヒト膵臓癌および大腸癌細胞ゼノグラフトに対し、ダイナミック造影 MRI を実施し、腫瘍の血液灌流を調査した。研究専用の超高磁場 9.4 テスラ MRI 装置 (BioSpec 94/20 USR; Bruker Biospin, Ettlingen, Germany) を用い、造影剤としてガドリニウムキレート製剤 (Magnevist; Bayer Yakuhin, Ltd. Osaka) を静脈投与した。造影剤が腫瘍に流入する前後の MRI 信号強度変化を経時的に解析した。また、MRI 信号強度の変化から、腫瘍に集積した造影剤濃度を推定するソフトウェアを開発し、両ゼノグラフトの間で造影剤集積濃度に相違があるか調査した。MRI 検査後、腫瘍を摘出し、腫瘍血管新生の程度を、CD31 免疫染色学的に調査した。

(5) 肝臓がん動物モデルに対する高磁場 MRI 測定の実施

前項(1)にて作成した肝がんモデル動物に対し、研究用高磁場 MRI 装置を利用し、MRI 検査を実施した。超常磁性酸化鉄 (Super Paramagnetic Iron Oxide; SPIO) を静脈投与し、放射線照射治療による非がん部肝組織の信号変化が観測されるか、検討した。肝がん病変周囲の非がん部肝組織の信号変化は、がんやがんを取り巻く非がん部組織の微小環境を反映すると考えられ、がん微小環境を改善する新規抗がん剤や放射線治療の効果を予測するイメージングマーカーとして利用し得ると考えられた。

(6) 「カルタ」を利用したがん画像解析の実施

上述(3)及び(4)のヒト膵臓癌細胞及びヒト大腸癌細胞ゼノグラフトの MRI をはじめとするがん画像を「カルタ」に入力し、がん細胞の種類に基づいて入力画像を分類することができるかテストした。

4. 研究成果

(1) PROPELLER (Periodically Rotated

Overlapping Parallel Lines with Enhanced Reconstruction)法を利用して、呼吸運動によるアーチファクトを抑制しながら、ラット肝臓および肝腫瘍の MRI を取得可能であった。特に、呼吸同調なしに 4 匹のラットを撮影することに成功し、通常 1 匹当たり 1 時間程度要する検査時間を、15 分程度まで短縮し、従来の 4 倍効率よくデータを取得可能となった。この撮像技術を利用することにより、分子標的薬治療後の肝腫瘍の経過観察を効率よく実施できると考えられた。

(2) カルタを利用して開発したソフトウェアによる、抗がん剤投与後の臓器の MRI の分類精度は 84%であった。一方、画像診断医による視覚的分類精度は 65%であり、ソフトウェアの分類精度は、視覚的な分類精度を大きく上回った。このことから、カルタを用いることにより、抗がん剤による組織変化を捉えた MRI を高精度に分類するソフトウェアの開発が可能と考えられた。このような手法は従来なく、新規性が高いことから、注目され、研究成果の一部は、日本磁気共鳴医学会誌に掲載された。この技術は、MRI を用いた分子標的薬の効果判定にも応用可能と思われた。

(3) ヒト膵がん細胞 (PANC-1) 及びヒト大腸癌細胞 (HT-29) 皮下ゼノグラフトでは、V₃ インテグリン分子 (ダイマー及びモノマー) の発現が異なった。特に V₃ インテグリン分子は、PANC-1 細胞にて陽性となるが、HT-29 細胞では陰性であった。また、HT-29 細胞では、腫瘍新生血管にインテグリン V₃ の発現が見られた。V₃ 分子は、PANC-1 及び HT29 両細胞にて陽性であった。一方、V₃ インテグリン分子を標的としたインビボ蛍光イメージングにおいて、PANC-1 ゼノグラフトは、HT-29 ゼノグラフトと比較し平均で 12%、蛍光信号が強い傾向にあったものの、信号強度に基づいた両ゼノグラフトの鑑別は困難と考えられた。

(4) ヒト膵臓癌および大腸癌細胞ゼノグラフトにおいて、ダイナミック造影 MRI 上、信号強度変化や集積した造影剤濃度に大きな差を認めることはできなかった。免疫組織学的にも、両ゼノグラフト間で血管新生に差異を認めなかった。この知見は、腫瘍細胞における V₃ インテグリン分子発現の有無が必ずしも腫瘍血管新生の多寡や、ダイナミック造影 MRI における信号変化の大小に大きく影響するのではないことを示唆している。従って、少なくともヒト膵臓癌細胞や大腸癌細胞に発現するインテグリン分子を標的とした治療の効果予測や判定を造影ダイナミック MRI を利用して実施することは現実的ではないものと思われた。

(5) 超常磁性酸化鉄 (SPIO) を静脈投与後、肝に放射線照射を行うと、照射後 1 週間以内

に、治療による非がん部肝組織の信号変化が、観測され易いと判明した。50-70 Gy の放射線照射後肝組織は、非照射肝組織と比較し、低信号を示した。肝がんは比較的高信号に描出された。従って、SPIO-MRI において、放射線照射後に、肝がんの周囲を取り囲む様な低信号域が観測されると、非がん部肝組織に放射線障害が生じており、治療マージンが確保されたと考えられた。実際に、肝がんの周辺に低信号域が観測された例では、腫瘍増殖が抑制されていた。このような肝がんに対する放射線照射治療における治療マージンを検出する画像診断技術は従来なく、新規性が高いことから、国際磁気共鳴医学会 (International Society for Magnetic Resonance in Medicine; ISMRM) の学会誌に論文が掲載された。また今後、本手法を用いて、肝がん、放射線照射後の非がん部肝組織、非照射肝組織が表示された大量の MRI データを得て「カルタ」解析を行うことにより、放射線照射後の肝がんの治療効果を予測できると期待できる。

(6)「カルタ」によって、がん細胞の種類等によってがん病変を表示した画像を分類することが可能であった。分類精度は、分類目的や分類数、入力画像数によって様々であった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

1. Furuta T, Yamaguchi M, Minami M, Ohtomo K, Fujii H
Persistent T2*-hypointensity of the liver parenchyma after irradiation to the SPIO-accumulated liver: An imaging marker for responses to radiotherapy in hepatic malignancies.
Journal of Magnetic Resonance Imaging 2017;45: 303-312
DOI; 10.1002/jmri.25350 (査読有)

2. Masayuki Yamaguchi, Natsumaro Kutsuna, Seiichiro Hasezawa, Hirofumi Fujii
The Feasibility of a Novel Learning Algorithm Named CARTA in Classifying MR Images of Chemotherapy-damaged Testes based on Seminiferous Tubular Morphology [Presidential Award Proceedings]
Japanese Journal of Magnetic Resonance in Medicine (JJMRM) 2015;35: 13-17 (査読有)

[学会発表](計6件)

1. 外山沙樹、山口雅之、藤井博史、古川顕
9.4 テスラにおける実験腫瘍の定量的DC E MRI: FLASH 撮像条件の検討
第20回NMRマイクロイメージング研究会

2016年8月10日 柏

2. 山口雅之 抗がん剤開発における小動物MRイメージング
第4回がん代謝研究会 2016年7月7日から8日 鹿児島

3. Kawashima T, Yamaguchi M, Onuki K, Murata K, Kondoh S, Yomoda A, Takahashi R, Tsuchihara K, Fujii H, Esumi H
Arctigenin, an antiausterity antitumor agent, increases intra-tumor blood circulation through vascular remodeling in vivo
10th World Congress for Microcirculation 2015年9月25日から27日、京都

4. 飯島佳祐、外山沙樹、山口雅之、古川顕、藤井博史
ヒト大腸癌及び膵臓癌ゼノグラフトのダイナミック造影MRI所見の比較
第19回NMRマイクロイメージング研究会 2015年8月12日から8月12日 横浜

5. 川島孝則、山口雅之、大貫和信、村田健太、藤井博史、江角浩安
MRIを用い評価したアルクチゲニン治療後の膵臓癌腫瘍内血流の変化
第10回日本分子イメージング学会 2015年5月20日から21日 東京

6. 山口雅之、朽名夏磨、馳澤盛一郎、藤井博史
精細管MRIの造精機能に応じた分類に対する新規機械学習法CARTAの有用性
第42回日本磁気共鳴医学会大会 2014年9月18日から9月20日 京都市

[図書](計1件)

Esumi H, Kawashima T, Murata K, Yamaguchi M. Princess Takamatsu Cancer Research Fund Onco-metabolomics; a new clue to understand carcinogenesis, cancer biology and to develop novel diagnostics and therapeutics 2016 総ページ数4

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山口 雅之 (YAMAGUCHI, Masayuki)
国立がん研究センター先端医療開発センタ
ー 機能診断開発分野・ユニット長

研究者番号：90450577

(2) 研究分担者

該当なし

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

朽名 夏磨 (KUTSUNA, Natsumaro)
東京大学 新領域創成科学研究科・准教授

研究者番号： 70578559

藤井 博史 (FUJII, Hirofumi)
国立がん研究センター 先端医療開発セン
ター 機能診断開発分野・分野長

研究者番号： 80218982

(4) 研究協力者

該当なし

()